LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
FEB 4 1924
LIBRARY

PHYTOCHEMISCH EN PHARMACOLOGISCH ONDERZOEK VAN DE ZADEN VAN CHYDENANTHUS EXCELSUS MIERS.

M. DUYSTER.

PHYTOCHEMISCH EN PHARMACOLOGISCH ONDERZOEK VAN DE ZADEN VAN CHYDENANTHUS EXCELSUS MIERS.

DRUK VAN EDUARD IJDO. — LEIDEN.

Lane Medical Library

Phytochemisch en Pharmacologisch Onderzoek van de zaden van Chydenanthus Excelsus Miers.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE WIS- EN NATUURKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS L. VAN ITALLIE, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOOR DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE TE VERDEDIGEN OP MAANDAG 23 APRIL 1923, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

MARINUS DUYSTER,

MILITAIR APOTHEKER DER 1e KLASSE N. I. L.

GEBOREN TE LEIDEN.

LEIDEN. — EDUARD IJDO. — 1923.

AAN MIJNE OUDERS.

AAN MIJNE VROUW.

De voltooiing van dit proefschrift biedt mij de gewenschte gelegenheid Uwe Excellentie, Minister van Koloniën mijn dank te betuigen voor Uwe opdracht een studie te maken van Phytochemie en Toxicologie.

Grooten dank ben ik U, Hooggeleerde VAN ITALLIE, *Hooggeachte Promotor, verschuldigd. Toen ik na een veeljarig verblijf in Nederlandsch Oost-Indië met verlof in het Vaderland teruggekeerd was en ik U mijn verlangen te kennen gegeven had, gedurende mijn verlofstijd in Uw voortreffelijk ingericht laboratorium te mogen werken, waart Gij onmiddellijk bereid mij alle steun te verleenen. De moeite, die Gij U getroost hebt en de belangstelling, die Gij mij bij de bewerking van mijn proefschrift hebt getoond, stemmen mij tot diep gevoelde erkentelijkheid.*

U, Hooggeleerde STORM VAN LEEUWEN, *betuig ik mijn hartelijken dank voor Uwe vriendelijke hulp, mij bij de samenstelling van het Pharmacologisch deel van dit proefschrift verleend en voor hetgeen ik van U heb mogen leeren.*

Ten slotte is het mij een behoefte op deze plaats dankbaar te gedenken de Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren van de Faculteit der Wis- en Natuurkunde, die in vroegere jaren tot mijn vorming bijdroegen.

INHOUD.

Blz.

Inleiding. 1

Anatomisch onderzoek.

HOOFDSTUK I.

De microscopische beschrijving en microchemische reacties 5

Phytochemisch onderzoek.

HOOFDSTUK II.

Literatuuroverzicht 7

HOOFDSTUK III.

Eigen onderzoek van het zaadpoeder 16

HOOFDSTUK IV.

Onderzoek van de in petroleumaether en aether oplosbare stoffen 19

HOOFDSTUK V.

Onderzoek van de in 70 %-igen alcohol oplosbare stoffen 22

HOOFDSTUK VI.

Splitsingsproducten van de Chydenanthine 33
A. Hydrolyse 33
B. Het gekristalliseerde aglucon 34
C. De suikers. 39
D. Quantitatieve bepaling van de splitsingsproducten 44
E. Inwerking van sterk salpeterzuur 46
F. Inwerking van kaliumhydroxyde 47

Blz.

Pharmacologisch onderzoek.

HOOFDSTUK VII.

Literatuuroverzicht 49

HOOFDSTUK VIII.

Werking van Chydenanthine op bloed, serum, melk . . 58
I. Werking op gedefibrineerd bloed (Haemolyse). . 58
A. Werking op een 1 %-ige suspensie van gedefibrineerd bloed 58
B. Werking op een 1 %-ige suspensie van roode bloedlichaampjes 59
II. Werking op niet-gedefibrineerd bloed 61
III. Werking op serum 62
IV. Werking op melk 62

HOOFDSTUK IX.

Werking van Chydenanthine op overlevende organen van koud- en warmbloedige dieren 63
I. Werking op het overlevende hart 63
A. Kikvorsch. Werking op het geisoleerde hart 63
B. Konijn. Werking op het geisoleerde hart. 68
II. Werking op het vaatstelsel van den kikvorsch . . 71
III. Werking op den musculus gastrocnemius van den kikvorsch 76
IV. Werking op den nervus ischiadicus van den kikvorsch 80
V. Werking op den overlevenden darm 82
A. Kattedarm 82
B. Konijnedarm 88
VI. Werking op den overlevenden uterus van een Cavia 92

Blz.

HOOFDSTUK X.

Werking van Chydenanthine op levende koud- en warmbloedige dieren 93

I. Werking op visschen 93
II. Werking bij lokale applicatie 93
III. Werking bij subcutane injectie 95
IV. Werking bij intraveneuze injectie 97

A. Kikvorsch 97
B. Konijn. 99

Samenvatting 102

Stellingen 105

INLEIDING.

Tot de familie der Lecythidaceae behoort het geslacht Barringtonia, waartoe de volgende soorten gerekend worden:

Barr. speciosa Gaertn. [1]);
Barr. insignis Miq. [1]);
Barr. racemosa L. [1]);
Barr. Vriesei Teys. en Binn. [1]);
Barr. macrocarpa Hassk. [2]);
Barr. spicata Bl. [2]);
Barr. nitida Miq. [2]);
Barr. gigantostachya K. en V. [2]);
Barr. pallida Miers [3]);
Barr. serrata Miq. [Barr. insignis Miq.] [3]);
Barr. Horsfieldii Miq. [3]).

Het geslacht Barringtonia wordt door KOORDERS en VALENTON [4]) verdeeld in drie geslachten:

1°. Barringtonia;
2°. Chydenanthus;
3°. Planchonia.

Tot het geslacht Chydenanthus behoort slechts één soort, die door BLUME als Stravadium Excelsum en door TEYSMANN en BINNENDIJK als Barringtonia Vriesei beschreven werd.

[1]) WEHMER: Die Pflanzenstoffe, blz. 521.
[2]) BACKER: Schoolflora voor Java, blz. 528—529.
[3]) KOORDERS: Exkursionsflora von Java, blz. 665—666.
[4]) Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin N°. XI, bijdrage N°. 6.

Miquel vermoedde reeds de identiteit der soorten, doch werd door de door Teysmann en Binnendijk beschreven, eivormige, spoedig afvallende schutblaadjes in de war gebracht. Later constateerde hij echter de identiteit en wees tevens op de wenschelijkheid om van deze soort een nieuw geslacht te maken, hetgeen door Miers geschiedde [1]).

De plant kreeg de naam Chydenanthus Excelsus Miers.

Barringtonia-Formatie [2]).

De vertegenwoordigers van het geslacht Barringtonia vormen met andere geslachten op den landwaarts gelegen rand van het strand en tegen den buitenkant van het oerbosch een zeer speciale flora, die door Schimper Barringtonia-formatie werd genoemd en door Junghuhn onderscheiden werd als het gebied der „landwaarts ingroeiende kustwouden".

Deze is samengesteld uit struiken en boomen die op zandigen bodem langs de zee groeien en zoozeer aan de nabijheid van het zeewater gebonden zijn, dat zij floristisch scherp gescheiden zijn van het vaak onmiddellijk daaraan grenzende, landwaarts gelegen oerbosch. De gewone oerboschbewoners ontbreken, bijvoorbeeld de Ficus, de Melastomaceae, ook Lauraceae en Artocarpaceae, evenals de Araceae en Scitamineae, die allen zoo typisch zijn voor het tropische bosch.

Van de zee zijn ze meest slechts door een heel smal strand gescheiden, de bodem is dus ziltig, terwijl ook de atmosfeer dikwijls veel zout bevat, vooral als het schuim van de golven en de branding door den zeewind verstoven wordt. De planten hebben zich hieraan aangepast. De bladeren zijn

[1]) Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin N°. XI, bijdrage N°. 6.
[2]) Blauw: De tropische natuur, blz. 95—99.

dik en leerachtig. De vruchten van de meeste soorten uit dit flora-gebied zijn goed ingericht om op het water te drijven. Daartoe zijn ze voorzien van een licht, wijd hulsel, dat meest met lucht gevuld is en uit droge vezels bestaat en dat zich ontwikkeld heeft tusschen vruchtschaal en zaad.

Door deze drijf-apparaten kunnen de vruchten dagen lang op het water blijven drijven, hetgeen zeer de verspreiding langs de kusten van den Indischen Oceaan en van het westelijk deel van den Grooten Oceaan bevordert.

Chydenanthus excelsus wordt door SCHIMPER „Barringtonia excelsa" [Barr. Vrieseana Teysm. et Binn.] [1]) genoemd. Volgens hem is deze soort, in tegenstelling met de zeer verspreide Barr. speciosa, alleen inheemsch op Java.

Chydenanthus Excelsus Miers.

Deze boom, die niet zeldzaam voorkomt in de djatti-wouden van Nederlandsch-Indië, trekt de aandacht door de eigenaardige bloemen en vruchten. De bloemen bezitten een oranje-gelen, ongeveer 3½ cM. langen meeldradenbundel, die twee maal in lengte de vier lichtgroene bloembladen overtreft [2]).

De bloemen staan in veelbloemige trossen, die aan de toppen der twijgen min of meer pluimvormig bijeenstaan.

De bast van den boom is giftig. De boom wordt 10 tot 30 Meter hoog, bloeit van Januari tot December en komt voor op Midden- en Oost-Java, beneden 400 Meter hoogte, vooral op periodiek drogen grond en is door de vele afgevallen bloemen gemakkelijk te vinden. Naar het schijnt wordt de boom soms als sier- of schaduwboom aangeplant en is daarvoor zeer aan te bevelen.

---

[1]) SCHIMPER: Die Indo-Malayische Strandflora.

[2]) VAN DONGEN: Pharm. Weekblad 1913; en Koloniaal Instituut Amsterdam: Beknopt overzicht der meest gebruikte geneesmiddelen in Ned. Oost-Indië, blz. 122.

De vrucht is langwerpig, stomp vierhoekig, bruin of bruingrijs, wrattig, 100 tot 120 mM. lang, met zeer harden wand [1]).

Gebruik:

Het hout dient tot brandhout, de zaden zijn als geneesmiddel in gebruik en worden op de Passars (markten) te koop aangeboden [2]).

De gestampte bast bij spijzen gevoegd, zou bedwelming veroorzaken [3])

Volgens GRESHOFF worden de zaadkernen van Chydenanthus excelsus aangeduid met de namen Barasolei en Bisolei en worden zij gevonden in het onderdistrict T j i k e l e t, aan de oevers van de T j i k a d o e. De tot poeder gestampte boombast wordt in het voedsel gedaan en veroorzaakt onpasselijkheid, bedwelming en ook den dood [4]).

Volgens BOORSMA [5]) worden de zaden, met Kajoe timor gewreven, als algemeen tegengift aangewend.

Volgens VAN DONGEN [6]) worden de zaden als vischvergift, soms ook als geneesmiddel tegen diarrhee en als braakmiddel bij dyspnoe aangewend.

Inlandsche namen:

Emprak (j), Leprak (j), Bloendeng (j), Songgom andjing (s) [7]) Barasolei, Bisolei [4]).

[Met Leprak duidt men ook aan Croton argyratus, familie der Euphorbiaceae] [3]).

---

[1]) BACKER: Schoolflora voor Java, blz. 530.

[2]) BOORSMA: Aanteekeningen over Oostersche Geneesmiddelen, blz. 18.

[3]) DE CLERCQ: Nieuw plantkundig woordenboek voor Ned. Indië.

[4]) GRESHOFF: Indische Vergiftrapporten, N°. 50; blz. 35.

[5]) HEYNE: De nuttige planten van Nederlandsch-Indië, deel III (1917), blz. 344.

[6]) VAN DONGEN: Pharm. Weekblad 1913; en Koloniaal Instituut Amsterdam: Beknopt overzicht der meest gebruikte geneesmiddelen in Ned. Oost-Indië, blz. 123.

[7]) j = Javaansch; s = Soendaneesch.

Anatomisch onderzoek.

HOOFDSTUK I.

De microscopische beschrijving en microchemische reacties.

Het materiaal, dat voor onderzoek beschikbaar was, bestond uit in platte schijven gesneden, droge en harde, doch broze zaadkernen. De kleur van de stukken was licht grijs. De reuk herinnerde eenigszins aan dien van eikels.

Van de zaadkernen werden dwarse en overlangsche doorsneden gemaakt. De kernen bestaan uit dunwandige parenchym cellen, welke zeer veel zetmeel bevatten, terwijl andere een donker bruinen inhoud hebben.

Zetmeelkorrels enkelvoudig of samengesteld. Centraal kernvlekje, rond en ingedeukt of ⌣- - of 人-vormig. Lagen onzichtbaar. Enkelvoudige korrels bijna zuiver rond, ongeveer 16 μ in diam.. Samengestelde korrels 2-, 3- of 4-deelig, bij de vergroeiingsvlakken afgeplat. De 4-deelig samengestelde korrels komen sporadisch voor. De 2-deelig samengestelde korrels zijn ellipsvormig, lengte ongeveer 27 μ, breedte ongeveer 15 μ. De 3-deelig samengestelde korrels zijn driehoekig met ongeveer gelijke zijden en met sterk afgeronde hoeken. Lengte van de zijde ongeveer 27 μ. De 4-deelig samengestelde korrels zijn ruitvormig met ongeveer gelijke diagonalen en afgeronde hoeken. Lengte van de diagonaal 27 μ. De korrels herinneren eenigszins aan die van arrowroot.

Op de doorsneden werden de volgende microchemische reacties toegepast:

1°. met alcohol-zwavelzuur (1:1) ontstond geen verkleuring, bij zachte verwarming trad een rood-violette verkleuring op;

2°. met sterk zwavelzuur, zoowel in de koude als bij verwarming, ontstond een rood-violette verkleuring;

3°. met sterk zoutzuur ontstond geen verkleuring;

4°. met sterk salpeterzuur ontstond een zwakgele verkleuring, waarbij gasontwikkeling optrad;

5°. micro-sublimatie volgens TUNMANN [1]) gaf geen typische resultaten;

6°. met alcohol-zwavelzuur (1:1) onder een dekglas zacht verwarmd en daaropvolgende toevoeging van ferrichloride (reactie van HANAUSEK [2]) ontstond geen waarneembaar neerslag;

7°. met de reactie van COMBES [3]) kon geen waarneembaar resultaat verkregen worden.

---

[1]) TUNMANN: Pflanzenmikrochemie 1913, blz. 23.

[2]) Ber. D. Chem. Ges. 1890, blz. 3541; en TUNMANN: Pflanzenmikrochemie 1913, blz. 390.

[3]) ABDERHALDEN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. 1, Chemische Methoden, Teil 10, Heft 2, blz. 566; en TUNMANN: Pflanzenmikrochemie 1913, blz. 391.

Phytochemisch onderzoek.

HOOFDSTUK II.

Literatuuroverzicht.

De eerste mededeelingen over het onderzoek van Barringtonia-soorten waren van de hand van GRESHOFF [1]).

In GRESHOFF's „Nuttige Indische Planten'' komt de beschrijving voor van Barr. speciosa Forst.. De zaden en wortelbast worden in de Preanger als bedwelmend middel bij de vischvangst gebruikt. Op de Philippijnen gebruikt men de zaden als rattengift, welke toepassing berust op het saponinegehalte. GRESHOFF analyseerde in 1890 dezen wortelbast. De bast smaakte scherp, niet bitter. Een afkooksel schuimde sterk en was tot in eene verdunning van 1:7000 giftig voor vissehen. Een spiritueus extract van den bast was in hoogere mate giftig (1:100000); door loodacetaat werd een neerslag verkregen, dat de giftige werking volledig bezat, het filtraat was onwerkzaam. Een alcaloide was niet voorhanden, wel een glucoside, dat bij koking met verdund zwavelzuur gesplitst kon worden in glucose en een in aether moeilijk, in alcohol gemakkelijk oplosbaar sapogenine. Bij deze splitsing trad een aromatische reuk op.

Met sterk zwavelzuur werd het glucoside oranje, daarna allengs fraai kersrood.

---

[1]) Nuttige Indische Planten. Koloniaal Museum. Extra bulletin 1896, 3e aflevering, N°. 27, blz. 111.

De bladeren bevatten deze saponine niet, zij zijn ook niet giftig.

Bij onderzoek vond GRESHOFF eveneens saponine in de zaden van Barr. Vriesei.

In 1898 gaf GRESHOFF [1]) zijn bevinding omtrent het onderzoek van Barr. insignis Miq. en Barr. Vriesei T. en B.. De wortelbast van Barr. insignis wordt in de Preanger als vischvergift gebruikt en het bleek, dat een decoct van dien bast in een verdunning van 1 : 7000 doodelijk was voor goudvisschen. Het decoct schuimde sterk.

De bladeren hadden geen toxische werking voor visschen. Een alcaloide werd ook hier niet gevonden. Het extract bereid door den wortelbast uit te trekken met verdunden spiritus kon gesplitst worden in twee deelen, een in absoluten alcohol onoplosbaar- en een oplosbaar deel.

De waterige oplossing van het alcoholische extract werd door ijzerchloride donkerblauw gekleurd. Het extract, volgens LASSAIGNE onderzocht, bleek geen stikstof te bevatten. Het kon tot een scherp smakend, wit poeder gewreven worden, dat in water een lijvige oplossing gaf, die sterk schuimde en voor visschen hevig giftig was. Met zwavelzuur gaf het poeder een fraaie, kersroode verkleuring. Kaliloog gaf in de oplossing een vuilbruine afscheiding. Met verdund zwavelzuur of zoutzuur ontstond in de koude, doch eerst volledig bij verwarming, een overvloedig neerslag; door azijnzuur ontstond dit niet. Het neerslag loste op in absoluten alcohol, niet in aether, gaf geene reactie met ijzerchloride, smaakte bitter en was voor visschen veel giftiger. Bij de behandeling met verdund zuur trad een aromatische reuk op. GRESHOFF concludeerde: „De Barringtonia bevat saponinen, maar van eenigszins afwijkende eigenschappen".

Uit Barr. Vriesei T. en B. kon GRESHOFF, zoowel uit de

[1]) Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin XXV (1898), blz. 82.

zaden als uit den bast, een saponine-achtige stof verkrijgen.

In 1901 werden door WEIL [1]) eenige plantenfamiliën op saponinen onderzocht. Van de familie der Lecythidaceae onderzocht hij Barr. insignis en Barr. Vriesei.

Uit den bast van de eerste verkreeg hij een alcoholisch extract, dat slechts geringe hoeveelheden van een neutraal glucoside bevatte. Het gehalte bedroeg in bij 110° C. gedroogden wortelbast 1,2 % en in den stambast 0.7 %.

In de zaden van Barr. Vriesei vond hij een veel grootere hoeveelheid, namelijk 8 %.

De saponine werd volgens de loodmethode van KOBERT uit de zaden afgescheiden. Bij de elementairanalyse, die geschiedde in een gesloten bajonetbuis met koperoxyde in zwakken zuurstofstroom, vond WEIL gemiddeld voor koolstof 53,36 %, voor waterstof 6 99 %. Er werd niet vermeld, dat de stof vóór de analyse bij een bepaalde temperatuur gedroogd was en ook omtrent het aschgehalte werd niets medegedeeld. Wel werd aangegeven, dat de stof bij drogen op 105° C. onveranderd bleef en dat bij verdere verhitting in een glazen buisje bij 180° C. zonder smelting verkoling intrad. Bij verhitting op een platinablikje verbrandde de stof met een vlam en gaf een karamelreuk. Uit dit laatste zou men kunnen afleiden, dat geen asch achtergelaten werd.

WEIL concludeerde, zonder een moleculairgewichtsbepaling, dat de formule $C_{18}H_{28}O_{10}$ was en de saponine in KOBERTS reeks $C_nH_{2n-8}O_{10}$ paste.

Het koolstofgehalte is van deze formule 53,46 %, en dat van waterstof 6,93 %. Was de stof niet volkomen water- en aschvrij, dan zou het gehalte aan koolstof en waterstof hooger gevonden moeten zijn en zou dus de gegeven formule foutief wezen.

[1]) WEIL: Beitrage zur Kenntniss der Saponinsubstanzen und ihre Verbreitung. Diss. Strasburg 1901 en Arch. Pharm. 1901, 239—363.

In 1903 maakte VAN DEN DRIESSEN MAREEUW[1]) een studie van de zaden van Barr. speciosa (Gaertn.).

De zaden werden eerst uitgetrokken met petroleumaether, daarna met aether en vervolgens met 50 %-igen alcohol.

In den petroleumaether ging een vette olie over.

De constanten van deze olie waren:

soortelijk gewicht bij 21° C. . .	0,9188	
refractie (boterrefractometer van Zeiss) bij 25° C.	65	schaaldeelen,
verzeepingsgetal	172,65	
ioodadditiegetal	134,1	

De olie was oplosbaar in petroleumaether, aether, zwavelkoolstof, tetrachloorkoolstof, benzol, chloroform, aceton en amylalcohol. Zij was nagenoeg onoplosbaar in methyl- en aethylalcohol.

In aether gingen twee stoffen over. De eene stof was oplosbaar in water en bleek galluszuur te zijn, de andere was onoplosbaar in water, was geelachtig gekleurd, loste op in alcohol en werd door loodacetaat neergeslagen. Uit het loodneerslag werd de stof door zwavelwaterstof vrij gemaakt en gedroogd. Zij loste op in alcohol met zwak gele kleur, deze oplossing werd met dierlijke kool ontkleurd en op een waterbad ingedampt. Er bleef een witte stof achter, die neutraal reageerde, onoplosbaar in water, oplosbaar in aether, ijsazijn, alcohol en chloroform was en een smeltpunt had van 178—180° C.

Met sterk zwavelzuur werd de stof bruin; de kleur ging langzaam over in bloedrood. FEHLINGS proefvocht werd noch vóór, noch nà inversie gereduceerd. Bij de elementairanalyse werd gevonden voor koolstof gemiddeld 71,17 % en voor

[1]) V. D. DRIESSEN MAREEUW: Ueber die Samen von Barringtonia speciosa (Gaertn). Diss. Bern 1903.

waterstof 9,51 %. De moleculairgewichtsbepaling gaf gemiddeld 292,9. Voor $C_{15}H_{24}O_3$ is koolstof 71,43 %, waterstof 9,5 % en het mol. gew. 252.

Bij acetyleering werd een verbinding gekregen, die bij 107° C. smolt en drie acetyl-groepen bleek te bevatten, zoodat oorspronkelijk 3 OH-groepen in het molecule aanwezig waren. De formule kon dus geschreven worden $C_{15}H_{21}(OH)_3$. Van den Driessen Mareeuw noemde deze stof barringtogenetine.

Vervolgens werden de zaden uitgetrokken met 50 %-igen alcohol, de alcohol verdampt en de achterblijvende rest opgenomen in water. Aan deze waterige oplossing werd loodacetaat toegevoegd in geringe overmaat en het gevormde neerslag verzameld. Het filtraat gaf met basisch loodacetaat geen neerslag meer. Het verzamelde neerslag werd verdeeld in water en met zwavelwaterstofgas ontleed, gefiltreerd en het filtraat bij 40° C. ingedampt op een waterbad. De rest werd opgenomen in alcohol, met azijnzuur neergeslagen, het neerslag verzameld en gedroogd. Het was een amorphe witte stof, die in koud water opzwol, doch in warm water goed oploste. Deze oplossing schuimde zeer sterk en reageerde neutraal. Aan deze stof werd de naam barringtonine gegeven.

Barringtonine werd bij 200° C. bruin en verkoolde bij 205° C. zonder te smelten. Met sterk zwavelzuur werd de stof oranje-geel, daarna geelbruin, bruinrood en van de randen uit violet. Door verdunde zuren kon splitsing teweeg gebracht worden, waardoor een troebeling ontstond en Fehlings proefvocht gereduceerd werd. De koude waterige oplossing werd door verdund zwavelzuur en zoutzuur gedeeltelijk gesplitst. De barringtonine was linksdraaiend. Bij de elementairanalyse werd voor koolstof gemiddeld 53,21 % en voor waterstof 7,27 % gevonden. De moleculairgewichtsbepaling gaf 350,5.

Van $C_{18}H_{28}O_{10}$ is het koolstofgehalte 53,46 %, het waterstofgehalte 6,93 % en het mol. gew. 404.

Bij de bepaling van de OH-groepen bleken er drie aanwezig te zijn.

Bij de splitsing met verdund zuur werd barringtogenine gevonden, dat een smeltpunt van 169°—170° C. had.

Bij de elementairanalyse van barringtogenine werd voor koolstof gemiddeld 65 % en voor waterstof 8,75 % gevonden, terwijl het mol. gew. 179,6 bedroeg.

Van $C_{10}H_{16}O_3$ is het koolstofgehalte 65,2 %, waterstofgehalte 8,69 % en het mol. gew. 184.

Bij het onderzoek naar de afgesplitste suikers stuitte v. d. D. M. op een linksdraaiende, die een phenyl-osazon gaf, dat hetzelfde smeltpunt bezat als dat van rhamnose (180° C.). De suiker kristalliseerde niet. Door gebrek aan materiaal kon de suiker niet verder onderzocht worden.

Bij de salpeterzuurinwerking op barringtonine ontstonden pikrinezuur, oxaalzuur, benzoëzuur en een onbekende harsachtige stof.

Bij de smelting met kaliumhydroxyde ontstonden: azijnzuur, boterzuur, valeriaanzuur, oxaalzuur, wijnsteenzuur, sporen guajacol en onbekende producten.

In 1908 deed Boorsma mededeeling over zijn onderzoek van de zaden van Chydenanthus excelsus Miers [1]).

De zaden werden eerst uitgetrokken met petroleumaether, waardoor ongeveer 1,5 % vette olie verkregen werd. Hierna werden met aether twee stoffen uitgetrokken, waarvan de eene galluszuur (in zeer kleine hoeveelheden) en de andere waarschijnlijk barringtogenitine was, hetgeen niet nader onderzocht werd.

Vervolgens werd met methylalcohol uitgetrokken (methode

[1]) Bulletin du Departement de l'Agriculture aux Indes Neerlandaises N°. XVI (Pharmacologie IV), blz. 10.

van Boorsma [1]), waardoor een zuiver witte, uit naalden bestaande stof verkregen werd, die in waterige oplossing zeer sterk schuimde. Deze stof kon ook bereid worden door het met petroleumaether en aether uitgetrokken zaadpoeder te koken met de viervoudige hoeveelheid 70 %-igen alcohol, den alcohol af te destilleeren, in te dampen, de verkregen stroop langzaam met de vijfvoudige hoeveelheid sterken alcohol te mengen, dan snel te filtreeren en het daarna ontstane neerslag, dat grootendeels uit fijne naalden bestond, te verzamelen. Het kristallijne neerslag werd met sterken alcohol gekookt en deze afgedestilleerd tot op een klein volume. Bij bekoeling schoot de saponine als een witte stof uit, die door oplossen in water en neerslaan met alcohol verder gezuiverd werd. Bij drogen op 120° C. verloor deze stof 16,8 % aan gewicht. Met sterk zwavelzuur werd de stof oranje en van de randen uit purper-violet. De oplossing in water reageerde neutraal en werd door koken met verdunde zuren troebel, terwijl Fehlings proefvocht gereduceerd kon worden. De luchtdroge stof liet 5,8 % asch achter, die bestond uit natrium- en kaliumcarbonaat, benevens wat calcium.

Bij onderzoek van den alcohol, waaruit zich de saponine bij de eerste bereiding afgescheiden had, bleek dat, na verdamping van den alcohol, met loodacetaat een neerslag kon verkregen worden. Uit dit neerslag kon een stof gemaakt worden die saponine-eigenschappen bezat, doch die ook betrekkelijk gemakkelijk in alcohol oplosbaar was.

Hieruit besloot Boorsma, dat nog een tweede saponine, die in alcohol oplosbaar was, voorhanden moest zijn. Om deze reden werd een hoeveelheid, met petroleumaether en aether, uitgetrokken zaadpoeder met de viervoudige hoeveelheid absoluten alcohol bij gewone temperatuur onder herhaald

[1]) Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin N°. LII (1902), blz. 28.

schudden gemaceereerd. Het alcoholisch uittreksel werd tot een klein volume verdampt en aether in overmaat toegevoegd. Hierdoor ontstond een wit neerslag, dat met aether uitgewasschen werd en gedroogd. Het product was amorph, in alcohol betrekkelijk gemakkelijk oplosbaar en had een merkbaar zure reactie. Het aschgehalte van deze stof bedroeg 1,8 %.

Een oplossing van deze stof in 26 cM^3. water werd in twee helften verdeeld. De eene helft werd geneutraliseerd met 8 cM^3. $^1/_{10}$ N. natronloog, de andere helft werd verdund met 8 cM^3. water en aan beide oplossingen 100 cM^3. absoluten alcohol toegevoegd. De laatste oplossing bleef helder, de eerste gaf een zeer volumineus, uit naalden bestaand, neerslag. Dit kristallijne neerslag ontstond sneller indien een geringe hoeveelheid van de eerst gevonden saponine toegevoegd werd.

Hieruit werd de conclusie getrokken, dat in de zaden van Chydenanthus excelsus een saponine-zuur voorkomt, naast de kalium- en natriumzouten van waarschijnlijk hetzelfde zuur.

Getracht werd het zuur vrij te maken uit het zout. Daartoe werd ten eerste een hoeveelheid saponine samengewreven met zwavelzuurhoudenden alcohol, gefiltreerd en het filtraat neergeslagen met aether; ten tweede werd een hoeveelheid saponine opgelost in water neergeslagen met loodacetaat, het neerslag ontleed met zwavelwaterstofgas, gefiltreerd en het filtraat tot droog verdampt.

Bij deze twee methoden werden producten verkregen, die nog ongeveer 1 % asch bevatten. Het watergehalte van de stof, bereid volgens de loodmethode, bedroeg 120° C. 14,4 %.

Werd een geconcentreerde waterige oplossing van deze stof geneutraliseerd met natronloog, alcohol toegevoegd en met saponine geënt, dan ontstond eerst na langen tijd een kristal-

lisatie. De stof verkregen met zwavelzuurhoudenden alcohol gaf in het geheel geen kristallisatie met natronloog.

Werd de saponine opgelost in 2½ %-ig zoutzuur, absoluten alcohol toegevoegd, dan ontstond een amorph, in alcohol oplosbaar neerslag. Deze stof gedroogd, loste in water moeilijk op, gemakkelijk in alcohol, terwijl de alcoholische oplossing door water- en zoutzuurtoevoeging neergeslagen werd.

Uit een en ander bleek, dat sterke zuren reeds bij gewone temperatuur op de saponine inwerkten, terwijl zwavelwaterstof slechts in geringe mate scheen in te werken. Dit werd ook bevestigd door haemolytische proeven. Het zuur gaf de gewone saponine-reacties, voornamelijk ook de vorming van een wit neerslag met FEHLINGS proefvocht.

HOOFDSTUK III.

Eigen onderzoek van het zaadpoeder.

De stukken van de zaadkernen werden in een poedermolen tot poeder B_{40} vermalen.

Watergehalte:

Het watergehalte werd bij 105° C. bepaald:

1e bepaling	10,07 %	gemiddeld . .	**10,01 %**
2e bepaling	9,94 %		

Aschbepaling:

Het aschgehalte werd bepaald door verassching in een platinaschaal. De asch was wit.

1e bepaling	2,48 %	gemiddeld . .	**2,47 %**
2e bepaling	2,46 %		

Stikstofbepaling (totaal):

Het stikstofgehalte werd volgens de methode van KJELDAHL bepaald:

1e bepaling	1,355 %	gemiddeld . .	**1,37 %**
2e bepaling	1,374 %		

Koolhydratenbepaling:

A. Ruwe Celstof:

De bepaling werd uitgevoerd door het poeder achtereenvolgens te behandelen in een Weender vat met zuur en loog, het achterblijvende in een platinaschaal te drogen, te gloeien,

en uit het gewichtsverlies het procentisch gehalte aan ruwe celstof te berekenen:

1e bepaling . . . . 2,5 %
2e bepaling . . . . 2,45 % } gemiddeld . . **2,48 %**

B. Totaal gehalte aan oplosbare koolhydraten (Glucose-waarde):

Bij deze bepaling bleek, dat hydrolyse met water bij een druk van drie atmosferen onmogelijk was, omdat door heftig schuimen verlies aan vloeistof plaats had, waardoor een te lage uitkomst verkregen werd. Daarom werd gehydrolyseerd door koken onder terugvloeiing met een 3 %-ige zoutzuuroplossing. Het reduceerend vermogen van de vloeistof werd bepaald met Fehlings proefvocht:

1e bepaling 68,7 %
2e bepaling 68,7 % } gemiddeld **68,7 %** glucose waarde.

Bepaling van het gehalte aan in petroleumaether oplosbare stoffen:

Het poeder werd vooraf gedurende twee uren bij 100° C. gedroogd en daarna uitgetrokken in een Soxhlet-apparaat met petroleumaether (kpt. 40—60° C.). Het uittreksel werd na verdamping van den p. ae. bij 100° C. gedroogd:

1e bepaling . . . . 0,508 %
2e bepaling . . . . 0,496 % } gemiddeld . . **0,502 %**

Bepaling van het gehalte aan in aether oplosbare stoffen:

Het poeder werd uitgetrokken met aether:

1e bepaling . . . . 0,622 %
2e bepaling . . . . 0,627 % } gemiddeld . . **0,625 %**

Door van het gehalte aan in petroleumaether oplosbare stoffen van dat, in aether oplosbare stoffen af te trekken,

werd het gehalte van de stoffen, die alleen in aether oplossen gevonden:

dus 0,625 % — 0,502 % = **0,123 %**.

Bepaling van het gehalte aan in 70 %-igen alcohol oplosbare stoffen:

Het met aether uitgetrokken poeder werd door koken onder terugvloeiing met 70 %-igen alcohol geëxtraheerd.

1e bepaling . . . . 15,04 %
2e bepaling . . . . 14,7 % } gemiddeld . . **14,87 %**

Overzicht:

Watergehalte	10,01 %
aschgehalte	2,47 %
stikstofgehalte (totaal)	1,37 %
ruwe celstofgehalte	2,48 %
glucosewaarde	68,7 %
gehalte aan in petr.-aether opl. stoffen . . .	0,502 %
gehalte aan in aether opl. stoffen	0,123 %
gehalte aan in (70 %-ig) alcohol opl. stoffen .	14,87 %

HOOFDSTUK IV.

Onderzoek van de in petroleumaether en aether oplosbare stoffen.

De geheele voorraad poeder, die 5½ K.G. bedroeg, werd in een circulatie-apparaat, achtereenvolgens uitgetrokken met petr.-aether (kpt. 40—60° C.) en aether.

Het petroleumaether-uittreksel.

Het petroleumaether-uittreksel werd, door afdestilleeren uit een waterbad, van den petr.-aether bevrijd. Er bleef een donker groenachtige, tamelijk dikke, **vette olie** achter. Door verhitting op een waterbad en bewaring boven vaste paraffine in een exsiccator, werd de olie volkomen van den petr.-aether bevrijd. Er werden 27 gr. olie gewonnen.

Bepaling van eenige constanten van de olie.

Het soortelijk gewicht werd bij 15°C. met den pyknometer bepaald.

Gevonden werd **0,9495.**

De refractie werd met den Zeiss-Universal Refractometer bij 25° C. bepaald.

Gevonden werd $\mathbf{n_D^{25} = 1{,}4877.}$

Het ioodadditiegetal werd bepaald met de ioodchloride-oplossing van Wijs.

Allereerst werd nagegaan hoelang deze oplossing inwerken moest, door eene bepaling uit te voeren na 1 uur, en een tweede bepaling na 2 uren inwerkingsduur. Beide bepalingen gaven dezelfde uitkomst, zoodat één uur inwerkingsduur voldoende bleek.

Gevonden werd 1e bepaling 112,1 } gemiddeld. . **112,25**
2e bepaling 112,4 }

Het verzeepingsgetal werd bepaald door de olie te koken onder terugvloeiing met spiritueuze kaliloog van bepaalde sterkte.

Gevonden werd 1e bepaling 140,9 } gemiddeld. . **140,6**
2e bepaling 140,3 }

De olie loste op in petroleumaether, aether, zwavelkoolstof, tetrachloorkoolstof, benzol, chloroform, aceton en amylalcohol.

Zij was bijna niet oplosbaar in methyl- en aethylalcohol.

Het aether-uittreksel.

Het aether-uittreksel werd, door afdestilleeren uit een waterbad, van den aether bevrijd. Er bleef een groen gekleurde rest achter. Deze groene kleur werd veroorzaakt door geringe hoeveelheden van de olie, die door den petroleumaether niet volledig geëxtraheerd waren. Door schudden met petroleumaether kon de olie verwijderd worden. De rest die thans achterbleef was licht geel gekleurd.

De rest werd uitgetrokken met warm water.

Het uittreksel werd bij zachte warmte op een waterbad ingedampt. Er bleef een zeer klein restje achter. De hoeveelheid was te gering om er een smeltpunt van te bepalen. De stof werd opgelost in warm water, deze oplossing reageerde ten opzichte van lakmoes zuur. Een druppel van de oplossing werd gebracht op een voorwerpglas, een weinig ingedampt en gekrast met een platinadraad, waardoor eenige naaldjes uitkristalliseerden. Werd een spoortje azijnzuur toegevoegd, dan traden meer naaldjes op, die rozetvormig gegroepeerd waren. Werd de oplossing gekookt met Fehlings proefvocht, of met eene ammoniakale zilveroplossing, dan trad reductie op. Met een verdunde ferrichloride-oplossing

gaf de oplossing een blauwzwarte kleur. Met natriumcarbonaat-oplossing gaf de oplossing een groene verkleuring.

Al deze reacties wezen op de aanwezigheid van **galluszuur.**

De rest, die na uittrekken met warm water overbleef, was licht geel gekleurd, loste niet op in water, wel in sterken alcohol. De alcoholische oplossing werd ontkleurd met dierlijke kool, gefiltreerd en op een waterbad van den alcohol bevrijd. De achterblijvende rest was zeer gering en nog een weinig geel gekleurd. Onder den microscoop waren weinig kristalletjes waar te nemen. De rest was te gering voor smeltpunt-, waterbepaling, of elementairanalyse. Een enkele reactie kon uitgevoerd worden.

Werd een weinig van de stof overgoten met sterk zwavelzuur, dan ontstond een oranje-roode kleur, die van de randen uit violet werd. Werd de rest gekookt met verdund zwavelzuur, geneutraliseerd en daarna gekookt met FEHLINGS proefvocht, dan trad geen reductie op. Het was dus geen glucoside

HOOFDSTUK V.

Onderzoek van de in 70 %-igen alcohol oplosbare stoffen.

Het door petroleumaether en aether uitgetrokken poeder, werd met de viervoudige hoeveelheid 70 %-igen alcohol onder terugvloeiing, gedurende twee dagen gekookt, warm gecoleerd en gefiltreerd. De faeces werden daarna opnieuw met de viervoudige hoeveelheid 50 %-igen alcohol gedurende twee dagen gekookt, warm gecoleerd en gefiltreerd. De vereenigde filtraten werden in een vacuum-apparaat van den alcohol bevrijd. Bij de nog warme stroop werd langzaam een vijfvoudige hoeveelheid alcohol van 96 % gevoegd, hierbij vormde zich een grauw neerslag, dat door snel filtreeren verwijderd werd. Bij bekoeling scheidde zich uit het filtraat een, uit fijne naaldjes bestaande stof af. Deze werd op een zuigfilter verzameld en gedroogd. (Het nu verkregen filtraat werd voor later onderzoek bewaard).

De gedroogde stof, die licht geel gekleurd was, werd met veel alcohol van 96 % gekookt, de oplossing snel gefiltreerd, de alcohol tot op een klein volume afgedestilleerd. Hieruit schoot bij bekoeling een zuiver witte, uit naaldjes bestaande stof uit. Er werden 82 gr. stof verkregen.

Onderzoek van de witte gekristalliseerde stof.

De stof bleek stikstof- en zwavelvrij te zijn. Bij verassching liet zij een witte asch achter. De asch loste op in water, deze oplossing reageerde sterk alkalisch. Werd een druppel van de oplossing gebracht op een voorwerpglas en platina-

chloride toegevoegd, dan ontstonden onmiddellijk octaëders, zoodat kalium aanwezig was. Werd een weinig van de oplossing met wat azijnzuur op een voorwerpglas ingedampt, dan ontstonden na oplossen van het residu in azijnzuur en inbrengen van een weinig vast uranylacetaat, tetraëders, zoodat natrium aanwezig was. Werd de oplossing ingedampt op een voorwerpglas, de rest aangeroerd met water, hierin gebracht een kristalletje Seignette-zout met een spoortje azijnzuur, dan traden de rhombische calciumtatraat kristallen op, dus calcium was aanwezig.

De stof loste op in water. Deze oplossing schuimde zeer sterk (grens was 1:100000). Werd de stof verhit met Fehlings proefvocht dan trad geen reductie in. De reductie trad wel op, indien de stof eerst gekookt werd met verdund zwavelzuur. Met sterk zwavelzuur kleurde de stof zich oranje, vervolgens rood en werd van de randen uit purperviolet. Bij indampen met sterk zwavelzuur ontstond een donker roode kleur. Met Erdmanns reagens werd de stof oranje, bruin, rood-bruin, rood van de randen uit violet; met Fröhdes reagens werd ze oranje, bruin; met Marquis's reagens oranje, bruin; met Mandelins reagens geel, bruin; met sterk zwavelzuur waarin wat ceriumoxyde opgelost was geel, bruin; met Millons reagens ontstond een wit neerslag; bij verwarming met Nesslers reagens trad reductie op. Met sterk salpeterzuur ontstond geen verkleuring. Bij de reactie van Molish ontstond een groene ring; werd de vloeistof doorgeschud dan ontstond een paarse kleur, die na eenigen tijd staan in bloedrood overging. De reactie van Seliwanoff gaf een licht gele kleuring. Werd deze reactie volgens Weehuizen uitgevoerd dan ontstond een licht roze kleur. Werd de stof verhit met een mengsel van gelijke deelen sterk zwavelzuur en alcohol, waaraan een druppel ferrichloride toegevoegd was, dan ontstond een bruin, rood-violette kleur, die na uitgieten in water in blauw-groen overging.

Met de algemeene alcaloide-reagentia konden geen neerslagen verkregen worden. De stof was dus geen alcaloide, doch een glucoside en wel een saponine, die ik **Chydenanthine** noemen zal.

Watergehalte:

Het watergehalte werd bepaald bij 45° C., vervolgens bij 105° C., daarna bij 120° C. en tenslotte bij 150° C. (deze temperatuur kon zonder ontleding verdragen worden).

Gevonden werd: 1e bepaling bij 45° . . . 8,39 %
105° . . . 4,45 %
120° . . . 0,46 %
150° . . . geen verlies.

2e bepaling bij 45° . . . 8,73 %
105° . . . 4,07 %
120° . . . 0,24 %
150° . . . geen verlies.

dus totaal watergehalte bij 120° C. 1e bepaling 13,3 %
2e bepaling 13,04 %
gemiddeld . . . **13,17 %**

Aschbepaling:

De stof, bij 120° C. gedroogd, werd in een platinakroes bevochtigd met sterk zwavelzuur. De kroes werd schuin geplaatst op een asbestring en de deksel er tegenaan geleund. Eerst werd de deksel verhit, waarbij dikke witte nevels van zwavelzuur ontweken. Toen deze ophielden werd de kroes langzamerhand sterker verhit tot rood gloeihitte, daarop werd vast ammoniumcarbonaat toegevoegd en gegloeid tot constant gewicht. Er bleef een witte asch achter.

Gevonden gehalte: 1e bepaling 6,88 %
2e bepaling 6,72 % } gemiddeld **6,8 %**

Oxymethylbepaling:

Volgens de methode van ZEISEL werd geen zilveriodide gevormd, zoodat geen oxymethyl- en oxyaethylgroepen aanwezig waren.

Micro-elementairanalyse:

Daar de chydenanthine asch bevatte, werd aan het einde van de bepaling steeds de asch gewogen, die in het schuitje achterbleef en in rekening gebracht.

I 7,92 mgr. stof; aschgehalte 6,19 %; H_2O = 5,42 mgr.; CO_2 = 15,12 mgr.
II 6,66 mgr. stof; aschgehalte 6,16 %; H_2O = 4,57 mgr.; CO_2 = 12,91 mgr.
III 10,11 mgr. stof; aschgehalte 6,2 %; H_2O = 6,68 mgr.; CO_2 = 19,39 mgr.

hetgeen overeenkomt met:

	C	H	
I	55,5 %	8,1 %	berekend na aftrek van het aschgehalte.
II	56,3 %	8,1 %	
III	55,8 %	7,8 %	

(Het aschgehalte was hier iets lager dan bij de macrobepaling, omdat hier niet onder toevoeging van zwavelzuur verascht werd).

Moleculair gewichtsbepaling:

Voor deze bepaling werd de kryoscopische méthode gebruikt met ijsazijn als oplosmiddel. (IJsazijn ontleedde de chydenanthine niet).

In 19,05 gr. ijsazijn werden 200 mgr. stof opgelost. De verlaging bedroeg 0,09 (gemiddelde van verschillende aflezingen), het berekende mol. gew. was 454,9.

Bij de tweede bepaling werden 369,2 mgr. stof opgelost en was de verlaging 0,162, waaruit voor mol. gew. 466,6 berekend werd.

Bij de derde bepaling werden 483,4 mgr. stof opgelost. De verlaging was 0,216 en werd voor mol. gew. 458 gevonden.

Gemiddeld werd dus voor **mol. gew. 459,8** gevonden.

Voor $C_{21}H_{34}O_{10}$ is het koolstofgehalte 56,28 %; het waterstofgehalte 7,62 % en is het moleculair gewicht = 446.

Voor **Chydenanthine** vond ik dus de empirische formule $\mathbf{C_{21}H_{34}O_{10}}$ (KOBERTS reeks $C_nH_{2n-8}O_{10}$).

Deze formule verschilt met die, welke VAN DEN DRIESSEN MAREEUW vaststelde voor barringtonine drie CH_2-groepen.

Inwerking van zuren op Chydenanthine.

Een hoeveelheid chydenanthine werd opgelost in water en koolzuurgas doorgeleid gedurende eenige uren, er trad geen verandering op.

Werd aan een waterige oplossing azijnzuur of ijsazijn toegevoegd dan trad geen neerslag op. Evenmin traden neerslagen op bij toevoeging van verdund zwavelzuur of verdund zoutzuur. Werd de oplossing met verdund zwavelzuur slechts korten tijd verwarmd in een waterbad dan trad een sterke witte troebeling op. Werd de oplossing van de chydenanthine in water gemengd met 50 %-ig zwavelzuur dan trad onmiddellijk een troebeling in en na eenigen tijd ontstond een zeer volumineus, moeilijk filtreerbaar, neerslag. Het neerslag werd verzameld en zoolang met koud water uitgewasschen, totdat het afloopende waschwater met bariumchloride geen troebeling meer gaf. Het neerslag was een gelei achtige, witte massa. Ze werd gedroogd bij zachte warmte, er bleef een vernisachtige, ongekristalliseerde, licht geel gekleurde massa achter.

Watergehalte:

Het watergehalte werd bij 120° C. bepaald, waarbij de stof zich iets donkerder kleurde.

Gevonden: 1e bepaling 9,25 % } gemiddeld . . **9,53 %**
2e bepaling 9,8 % }

In water was de stof niet gemakkelijk oplosbaar, doch zwol er in op. In kokend water was ze geheel oplosbaar, eveneens in alcohol van 50 % en in ijsazijn. De oplossing in water was licht geel gekleurd en reageerde zuur ten opzichte van lakmoes en rosolzuur, ten opzichte van methyloranje en congo reageerde de oplossing neutraal.

Titratie:

150 mgr. van de bij 120° C. gedroogde stof werden opgelost in 10 cM³. water; 2½ cM³. thymolphtaleine-oplossing (40 mgr. thymolphtaleine op 100 cM³. 70 %-igen alcohol) toegevoegd en getitreerd met $^1/_{100}$ N.carbonaatvrije natronloog. Daar de oplossing licht geel gekleurd was, ontstond bij den omslag niet een zuiver blauwe kleur, maar een min of meer groene tint. Verbruikt werden 13,51 cM³. $^1/_{100}$ N.loog. Bij de duplo bepaling werden 100 mgr. stof getitreerd en werden 8,99 cM³. $^1/_{100}$ N.loog verbruikt.

Voor 100 mgr. stof waren dus gemiddeld 9 cM³. $^1/_{100}$ N.loog ter neutralisatie noodig.

Aschbepaling:

Van de stof werd het aschgehalte als sulfaatasch bepaald. Het gehalte bedroeg gemiddeld **1,99 %**. Deze asch bevatte K, Na en Ca.

Verhouding van de Chydenanthine ten opzichte van de loodmethode.

Een hoeveelheid van de chydenanthine werd opgelost in water en neergeslagen met loodacetaat. Het neerslag werd verzameld, uitgewasschen met heet water, verdeeld in water en zwavelwaterstofgas door het mengsel geleid. Na eenigen tijd doorleiding, werd de vloeistof met sterken alcohol ge-

mengd om het gevormde loodsulfide beter te doen afzetten, vervolgens werd gefiltreerd en het filtraat bij matige warmte ingedampt. Er bleef een vernisachtige, licht geel gekleurde, amorphe stof achter.

Het w a t e r g e h a l t e, bij 120° C. bepaald, bedroeg **6,99 %**.

De oplossing van de stof in water reageerde z u u r. Bij de titratie met $^1/_{100}$ N.loog en thymolphtaleine als indicator waren wederom 9 cM³. $^1/_{100}$ N.loog noodig voor de neutralisatie van 100 mgr. van de bij 120° C. gedroogde stof.

Bij de a s c h b e p a l i n g werd **1,01 %** (sulfaatasch) gevonden. Deze asch bevatte eveneens K,Na en Ca.

Het zuurgehalte was dus hetzelfde, terwijl het aschgehalte minder bedroeg.

Het was niet mogelijk, door deze loodmethode eenige keeren achtereen toe te passen, het aschgehalte nog minder te maken.

Evenmin was het mogelijk, door oplossen in alcohol, koken met dierlijke kool, het product ongekleurd te krijgen of door langzame verdamping van de alcoholische oplossing een kristallijne stof te verkrijgen.

Werd de waterige oplossing van de stof gebracht bij een natriumcarbonaat- of -bicarbonaatoplossing, dan ontweek er geen kooldioxyde. De waterige oplossing maakte wel iodium vrij uit een mengsel van kaliumiodide en kaliumiodaat opgelost in water. Het vrije iodium kon door blauwkleuring van een stijfseloplossing of door schudden met chloroform aangetoond worden. De waterige oplossing van de stof gaf een uiterst geringe opalescentie met $^1/_{10}$ N. natriumthiosulfaat.

H e t z u u r w a s d u s u i t e r s t z w a k.

Ten einde een grootere hoeveelheid van deze stof te krijgen, werd het filtraat, aan het begin van dit hoofdstuk bewaard, en waarin een gedeelte van de chydenanthine nog opgelost

achterbleef, van den alcohol bevrijd en met loodacetaat neergeslagen. Het neerslag werd verzameld, uitgewasschen met heet water, verdeeld in water, ontleed met zwavelwaterstofgas en alcohol toegevoegd voor betere afscheiding van het loodsulfide. Na eenigen tijd werd gefiltreerd en het filtraat ingedampt. Er bleef een licht gele, amorphe rest achter. Pogingen de stof ongekleurd en gekristalliseerd te krijgen faalden.

Na vier en twintig uren verblijf in een zwavelzuurexsiccator werd het **smeltpunt** bepaald in een apparaat van THIELE met een ANSCHÜTZ thermometer. Bij 180°. C. werd de stof donker bruin, bij 208° C. bruiste ze op, onder sterker bruinkleuring, zonder te smelten[1]).

De stof werd gedroogd bij 120° C.

De stof loste in kokend water op, deze oplossing reageerde zuur. Bij de titratie met $^1/_{100}$ N.loog en thymolphtaleine als indicator waren gemiddeld 10,3 cM³. $^1/_{100}$ N.loog voor de neutralisatie van 100 mgr. stof noodig.

Optische draaiing:

Van de stof opgelost in water werd de draaiing bepaald met een halfschaduw-apparaat van LAURENT, waarbij werd gevonden:

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{V \times a}{lp} = + 18°$$

$V = 20 \qquad a = 0{,}09 \qquad l = 1 \qquad p = 0{,}1.$

Micro-elementairanalyse:

Ook hier werd steeds aan het einde van de proef de in het schuitje achtergebleven asch gewogen en in rekening gebracht.

---

[1]) Dit werd ook gevonden bij de stoffen bereid uit de chydenanthine hetzij met zuren, hetzij volgens de loodmethode.

I 10,49 mgr. stof; aschgehalte 0,76 %; H_2O = 7,68 mgr.; CO_2 = 21,77 mgr.
II 13,01 mgr. stof; aschgehalte 0.92 %; H_2O = 9,18 mgr.; CO_2 = 27,11 mgr.
III 11,81 mgr. stof; aschgehalte 0,93 %; H_2O = 8,19 mgr.; CO_2 = 24,62 mgr.

hetgeen overeenkomt met:

	C	H	
I	57,03 %	8,19 %	berekend na aftrek van het aschgehalte.
II	57,33 %	7,9 %	
III	57,39 %	7,78 %	

(Het aschgehalte is ook hier iets lager dan van de macrobepaling, omdat niet als sulfaatasch bepaald werd).

Moleculair gewichtsbepaling:

Voor de moleculair gewichtsbepaling werd de kryoscopische methode genomen.

Als oplosmiddel was ijsazijn het meest geschikt.

In 21,65 gr. ijsazijn werden 325,8 mgr. stof opgelost, de vriespuntsverlaging bedroeg 0,304 (gemiddelde van verschillende aflezingen), het berekende mol. gew. was 193,6.

Bij de tweede bepaling werden 714 mgr. stof opgelost en was de vriespuntsverlaging 0,634, waaruit voor mol. gew. 202,9 berekend kon worden.

Bij de derde bepaling werden 897 mgr. stof opgelost en was de verlaging 0,821, zoodat voor het mol. gew. 196,9 gevonden werd.

Gemiddeld werd dus voor het **mol. gew. 197,5** gevonden.

Voor $\mathbf{C_9H_{15}O_4}$ is het koolstofgehalte 57,75 %; het waterstofgehalte 8 % en het mol. gew. 187.

Indien de stof één carboxyl-groep bevatte, zou bij de bepaling van den zuurgraad met $^1/_{100}$ N.loog, in verband met het mol. gew. **meer** gevonden moeten zijn, dan 10,3 cM^3.

Acetyleering:

Getracht werd door acetyleering met azijnzuuranhydride en versch ontwaterd natriumacetaat een zuiverder product te bereiden, doch het resultaat was een amorphe, licht geel gekleurde stof, die niet kleurloos en kristallijn te krijgen was.

De verbinding werd bij 120° C. gedroogd. Het watergehalte bedroeg **4,68 %**. De alcoholische oplossing van deze verbinding reageerde zuur ten opzichte van lakmoes. 100 mgr. werden opgelost in absoluten alcohol en getitreerd met $^1/_{100}$ N.alcoholische kaliloog. Verbruikt werden 3,9 cM³. (Indicator = phenolphtaleine).

Vervolgens werd een overmaat ½ N.alcoholische kaliloog toegevoegd, de ester verzeept en de overmaat loog teruggetitreerd met ½ N.zuur. Er bleken 1,87 cM³. loog voor de verzeeping noodig geweest te zijn, hetgeen overeenkwam met 56,1 mgr. azijnzuur.

Indien in het molecuul drie OH-groepen voorkwamen, dan zou het mol. gew. van den ester 313 zijn en kon voor het azijnzuur berekend worden $313 \times \frac{56,1}{100} = 175,6$.

Theoretisch zou dit 180 mgr. moeten zijn. De gevonden waarde kwam dus dicht bij die voor **drie OH**-groepen.

In het molecuul blijft dan nog één O-atoom over, zoodat ook om deze reden geen carboxyl-groep aanwezig kon zijn.

Uit de verkregen resultaten kon niet tot de aanwezigheid van een carboxylgroep besloten worden.

Om de zelfde redenen kon het ook geen lakton zijn.

Zeer waarschijnlijk was de verkregen stof een **ontledingsproduct** van de chydenanthine. Sterke zuren en de loodmethode schijnen bij gewone temperatuur op de chyde-

nanthine in te werken. De loodmethode was dus ongeschikt voor de bereiding van de chydenanthine.

Ook Boorsma merkte op, dat sterke zuren bij gewone temperatuur niet zonder inwerking bleven, terwijl zwavelwaterstof dezen invloed in geringere mate scheen te bezitten.

Van den Driessen Mareeuw vond voor zijn barringtonine, dat verdund zwavelzuur en zoutzuur gedeeltelijk splitsing teweeg brachten.

HOOFDSTUK VI.

Splitsingsproducten van de Chydenanthine.

A. Hydrolyse.

In de allereerste plaats werd nagegaan op welke wijze de hydrolyse het best uit te voeren was.

Hiertoe werd een kleine hoeveelheid chydenanthine, opgelost in water dat 5 % zwavelzuur bevatte, gedurende zes uren op de vrije vlam onder terugvloeiing gekookt. Er ontstond een dichte troebeling. Na bekoeling werd de afgescheiden stof verzameld en opnieuw met zwavelzuurhoudend water van dezelfde sterkte gedurende zes uren gekookt. Na bekoeling werd de afgescheiden stof verzameld, opgelost in 5 %-ig zwavelzuur in 45 %-igen alcohol en gedurende zes uren in een waterbad onder terugvloeiing gekookt. Na bekoeling werd sterk verdund met water, de afgescheiden stof verzameld en nogmaals gekookt met 5 %-ig zwavelzuur in 45 %-igen alcohol gedurende zes uren. Na bekoeling werd wederom sterk verdund met water, de afgescheiden stof verzameld en zoolang met water afgewasschen totdat het afloopende water niet zuur reageerde en geen zwavelzuurreactie meer gaf. De stof, die bijna wit was, werd opgelost in sterken alcohol, gekookt met dierlijke kool, gefiltreerd en het filtraat ter verdamping terzijde gezet. Er kristalliseerde een uit naalden bestaande, volkomen witte stof uit.

Werd deze stof (sapogenine) gekookt met verdund zwavelzuur, daarna geneutraliseerd met natronloog en gekookt met Fehlings proefvocht, dan trad niet de minste reductie op, waaruit besloten werd dat de hydrolyse volkomen plaats had gehad.

Hierna werd een grootere hoeveelheid (30 gr.) chydenanthine gehydrolyseerd op de boven beschreven wijze. Het verkregen product werd opgelost in sterken alcohol en aan deze alcoholische oplossing zooveel water toegevoegd, dat de sapogenine volkomen neergeslagen was. De bijna witte stof werd nogmaals opgelost in alcohol, gekookt met dierlijke kool en het filtraat ter kristallisatie terzijde gezet. Er kristalliseerde een volkomen witte stof uit, die bestond uit vrij breede, aan beide zijden toegespitste, sterk polariseerende naaldjes.

Het **smeltpunt** van deze stof bedroeg **260° C.** De stof smolt tot een heldere, lichte gele vloeistof.

Zij reduceerde FEHLINGS proefvocht noch vóór, noch ná inversie, zij was dus volkomen suiker vrij.

Deze sapogenine zal ik **Chydenanthegenine** noemen.

De moederloog werd verder ter kristallisatie weg gezet. Er ontstond wederom een witte stof, die hoofdzakelijk amorph was en slechts weinig naaldvormige kristallen bevatte. Het smeltpunt bedroeg 205° C. Het was niet mogelijk deze stof kristallijn te krijgen en daardoor het smeltpunt te verhoogen.

De moederloog, die nu overbleef, werd volledig ingedampt. Er bleef een witte, amorphe stof achter, met een smeltpunt van 170° C. Ook deze stof was niet kristallijn te krijgen.

Beide stoffen waren suikervrij. Chydenanthine bleek dus bij de hydrolytische splitsing een **mengsel** van sapogeninen te geven, waarvan er één kristallijn was.

B. Het gekristalliseerde Aglucon (Chydenanthegenine) Smpt. 260° C.

De chydenanthegenine is een volkomen witte, kristallijne stof, die oplosbaar is in methyl- en aethylalcohol, moeilijk

oplosbaar in chloroform, zeer moeilijk in aether, onoplosbaar in water, natronloog en ammonia liquida.

De oplossingen in methyl- en aethylalcohol reageerden neutraal ten opzichte van lakmoes.

Met sterk zwavelzuur ontstond een oranje-bruine kleur, die van de randen uit in violet overging. Na eenigen tijd ontstond een violet neerslag. Werd de stof met sterk zwavelzuur verhit op het waterbad, dan ontstond een kersroode kleur, met groene fluorescentie.

Met ERDMANNS reagens werd de stof oranje-bruin-roodbruin en van de randen uit violet. Met FRÖHDES reagens werd de stof oranje-bruin. Met sterk salpeterzuur bleef de stof kleurloos.

Met azijnzuuranhydride en drie druppels zwavelzuur werd de stof violetblauw en tenslotte groen (LIEBERMANNS cholestol-reactie). Met minder zwavelzuur was de reactie niet duidelijk [1]).

Werd de chydenanthegenine in een buisje verhit, dan sublimeerde er een witte stof uit en bleef in het buisje een gele, olieachtige vloeistof achter, die bij bekoeling vernisachtig vast werd. Bij deze verhitting trad een reuk op die herinnerde aan die, welke ontstaat bij de verhitting van harsen.

Het witte sublimaat werd, bij oplossing in azijnzuuranhydride waaraan drie druppels sterk zwavelzuur toegevoegd waren, rood-violet-blauw-groen.

De in het buisje achterblijvende rest, werd met dit reagens rood-violet-roodbruin-bruin met groene fluorescentie.

Watergehalte:

Het watergehalte werd bij 45° C. bepaald en bedroeg **3,11 %.**

Bij 105° en 120° werd geen water meer afgestaan.

---

[1]) V. D. HAAR: Ber. D. Chem. Ges. 55 (1922) 4, blz. 1059.

Aschgehalte:

De stof was **aschvrij**.

Optische draaiing:

De stof werd opgelost in absoluten alcohol en van deze oplossing de draaiing bepaald.

Gevonden werd:

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{V \times a}{l \times p} = + 30°,3$$

$V = 20$ $a = 0,72$ $l = 2,2$ $p = 0,216.$

Micro-elementairanalyse:

Bij twee bepalingen werd het watergehalte micro-analytisch bepaald.

I 12,44 mgr. stof; watergehalte 3,46 %; $H_2O = 9,99$ mgr.; $CO_2 = 30,11$ mgr.
II 11,10 mgr. stof; watergehalte 3,5 %; $H_2O = 9,16$ mgr.; $CO_2 = 26,79$ mgr.
III 10,46 mgr. stof; vooraf gedroogd bij 120° C; $H_2O = 8,97$ mgr.; $CO_2 = 26,315$ mgr.
IV 11,41 mgr. stof; vooraf gedroogd bij 120° C; $H_2O = 9,72$ mgr.; $CO_2 = 28,47$ mgr.

hetgeen overeenkomt met:

	C	H	
I	68,28 %	9,24 %	Berekend op watervrije stof.
II	68,22 %	9,51 %	
III	68,61 %	9,53 %	
IV	68,05 %	9,47 %	

Moleculair gewichtsbepaling:

Voor de moleculair gewichtsbepaling werd de kryoscopische methode gebruikt met ijsazijn als oplosmiddel.

In 38,61 gr. ijsazijn werden 337,8 mgr. stof opgelost. De

verlaging van het vriespunt bedroeg 0,152 (verschillende aflezingen), het berekende mol. gew. was 224,5.

Bij de tweede bepaling werden 494 mgr. opgelost en was de vriespuntsverlaging 0,224, waaruit berekend werd voor het mol. gew. 222,7.

Het moleculair gewicht werd ook micro-analytisch bepaald [1]).

Daartoe werden 12,49 mgr. stof gemengd met 128,71 mgr. kamfer. De verlaging van het smeltpunt van de kamfer bedroeg 18° C., waaruit voor het mol. gew. 215,2 berekend kon worden. Gemiddeld werd dus voor **mol. gew. 220,8** gevonden.

Voor $C_{12}H_{20}O_3$ is het koolstofgehalte 67,92 %; het waterstofgehalte 9,43 % en het mol. gew. 212.

Voor **Chydenanthegenine** vond ik dus de emp. formule **$C_{12}H_{20}O_3$**.

Deze formule verschilt met die, welke VAN DEN DRIESSEN MAREEUW voor barringtogenine vaststelde, twee CH_2-groepen.

Oxymethylbepaling:

Volgens de methode van ZEISEL werd geen zilveriodide gevormd, zoodat geen oxymethyl- en oxyaethylgroepen aanwezig waren.

Acetyleering:

Door de stof twee uren onder terugvloeiing te koken met azijnzuuranhydride en versch ontwaterd natriumacetaat, werd een product verkregen, dat, na oplossen in alcohol, ontkleurig met dierlijke kool en filtreeren, als een witte, uit sterk polariseerende naalden bestaande stof uit den alcohol uitkristalliseerde.

---

[1]) Rast. Ber. D. Chem. Ges. 55 (1922) 4, blz. 1051.

Het **smeltpunt** van deze verbinding bedroeg **252° C.**, terwijl het watergehalte bij 120° C. bepaald, **7,08 %** was.

De alcoholische oplossing reageerde neutraal ten opzichte van lakmoes.

De ester werd verzeept met een overmaat ½ N.alcoholische kaliloog en de overmaat loog met ½ N.zuur en phenolphtaleine als indicator teruggetitreerd.

Voor de verzeeping van 202,8 mg. ester bleken 2,86 cM^3. loog gebruikt te zijn, hetgeen overeenkwam met 85,8 mgr. azijnzuur.

Bij de tweede bepaling werden 137,8 mgr. ester verzeept, en werden 1,87 cM^3. loog verbruikt, hetgeen overeenkwam met 56,1 mgr. azijnzuur.

Werden in het molecuul twee OH-groepen aangenomen, dan werd het mol. gew. van den ester 296 en kon voor het azijnzuur bij de eerste bepaling $296 \times \frac{85,8}{202,8} = 125,2$ mgr. en bij de tweede bepaling $296 \times \frac{56,1}{137,8} = 125,05$ mgr. berekend worden. Theoretisch zou dit 120 mgr. azijnzuur bedragen. De titratie wees dus **twee OH**-groepen aan.

De proef van Legal, met natriumnitroprussid, was negatief.

Een ammoniakale zilveroplossing werd gereduceerd. Met zoutzure phenylhydrazine en natriumacetaat werd een gekristalliseerde verbinding verkregen, die een smeltpunt van 197° C. bezat.

Een semicarbazon, door de stof opgelost in alcohol met een alcoholische kaliumacetaatoplossing te voegen bij een waterige oplossing van zoutzure semicarbazide, werd niet gevormd.

Het reduceerend vermogen en de vorming van een hydrazon wezen op een **aldehyde**-groep.

Additie van broom had niet plaats.

C. **De Suikers.**

De hydrolyse-vloeistof, die behalve de oplosbare splitsingsproducten, ook nog zwavelzuur en alcohol bevatte, werd op een waterbad bij zeer matige warmte ingedampt tot klein volume, gefiltreerd en gemengd met bariumcarbonaat in geringe overmaat. Het mengsel werd tot bijna droog ingedampt en daarna eenige malen uitgekookt met 90 %-igen alcohol en tenslotte met 96 %-igen alcohol. De vereenigde uittreksels werden van den alcohol bevrijd en ingedampt tot stroopdikte. De stroop werd daarna gekookt met sterken alcohol, gefiltreerd en het filtraat ingedampt. Er bleef een licht bruine stroop achter, die zelfs na langen tijd verblijf in een zwavelzuur-exsiccator niet vast werd.

Op de stroop werden de volgende reacties op p e n t o s e n en m e t h y l p e n t o s e n toegepast:

1°. Reactie van Bial. Een weinig van de stroop werd gemengd met een oplossing van orcine in 25 %-ig zoutzuur, ferrichloride toegevoegd en gedurende 1—2 minuten gekookt. Er trad een blauw-groene kleur op, die uitgeschud kon worden met amylalcohol. Spectroscopisch waren twee absorptiebanden waar te nemen. Een band λ 670,5—702 en de tweede band λ 604—624,5.

2°. Reactie van Wheeler—Tollens. De stroop werd gemengd met zooveel 38 %-ig zoutzuur, dat het zuurgehalte ongeveer 18 % werd. Bij dit mengsel werd wat phloroglucine gevoegd en eenige minuten in het kokende waterbad verhit. Er ontstond een bruine kleur, die bruin in amylalcohol overging. Spectroscopisch waren geen banden te zien.

Werd deze proef herhaald met alcoholisch zoutzuur en in een waterbad verwarmd, dan trad een roode kleur op en was een absorptieband tusschen de

natrium- en thalliumlijn (λ 572,5—545) waar te nemen.

3°. Baeyers resorcinereactie volgens Rosenthaler. De stroop werd in een destilleerkolfje gemengd met 30 cM³. 12 %-ig zoutzuur en 5 cM³. afgedestilleerd. Bij het destillaat werd 5 cM³. 38 %-ig zoutzuur en wat resorcine gevoegd. Na eenige minuten verwarmen in een kokend waterbad trad een groen- tot blauwachtige kleur op. Spectroscopisch waren geen banden te zien.

4°. Baeyers pyrogallolreactie volgens Rosenthaler. De reactie werd uitgevoerd zooals bij de voorgaande, doch werd in plaats van resorcine, pyrogallol toegevoegd. Er trad bij verwarmen een bruinviolette kleur op. Spectroscopisch waren geen banden te zien.

5°. Reactie van Schiff. Eenige druppels van het destillaat werden gevoegd bij een mengsel van een deel aniline, twee deelen ijsazijn en vijf deelen water. Er trad onmiddellijk een roode kleuring op. Spectroscopisch was een breed band te zien bij λ 548—497. (Deze laatste grens was niet scherp waar te nemen).

6°. Orcinereactie van Neumann met wijziging van van der Haar. De stroop werd in tien druppels 25 %-ig zoutzuur opgelost, gemengd met 5 cM³. ijsazijn, vijf druppels alcoholische orcine-oplossing toegevoegd en gedurende drie minuten in het kokend waterbad verwarmd. Er trad een licht groene kleur op. Spectroscopisch werd een band gevonden bij λ 673,5—644.

7°. Reactie van Rosenthaler. De stroop werd met 10 cM³. 38 %-ig zoutzuur en 2 cM³. aceton in het kokende waterbad verwarmd. Er trad een roode kleur op die spectroscopisch een band gaf bij λ 537—531,5.

8°. Reactie van Widtsoe—Tollens. Het destillaat, zooals

bij ten derde, verkregen, werd verwarmd met 38 %-ig zoutzuur. Er trad geen kleuring op.

9°. Reactie van WIDTSOE—TOLLENS, verscherpt volgens OSHIMA—TOLLENS. Het destillaat werd gemengd met 5 cM³. 38 %-ig zoutzuur, een weinig phloroglucine toegevoegd en verwarmd in het waterbad. Er trad een groene kleur op. Spectroscopisch waren geen banden te zien.

Overzicht van de pentose- en methylpentose-reacties.

1°.	Reactie	BIAL	positief, twee banden.
2°.	„	WHEELER—TOLLENS (met wijziging alc. zoutzuur)	positief, een band.
3°.	„	BAEYER—ROSENTHALER (resorcine)	positief, geen band.
4°.	„	BAEYER—ROSENTHALER (pyrogallol)	positief, geen band.
5°.	„	SCHIFF	positief, een band.
6°.	„	NEUMANN	groen, een band.
7°.	„	ROSENTHALER	positief, een band.
8°.	„	WIDTSOE—TOLLENS . .	negatief.
9°.	„	WIDTSOE—TOLLENS—OSHIMA	positief, geen band.

Uit deze reacties kon besloten worden, dat zeer waarschijnlijk pentosen wel, en methylpentosen niet aanwezig waren.

Reacties op hexosen:

1°. Reactie van SELIWANOFF met wijziging van WEEHUIZEN. De stroop werd gemengd met 3 cM³. alcoholisch zoutzuur en resorcine toegevoegd. Bij gewone temperatuur ontstond na eenigen tijd een roze kleur.

2°. Reactie van IHL—PECHMANN—JOLLES. De stroop werd gemengd met acht druppels alcoholische oplossing van diphenylamine, 1 cM^3. geconcentreerd zoutzuur toegevoegd en eenige minuten in het kokende waterbad verwarmd. Er trad een blauwe kleur op.

3°. Reactie van PINOFF. De stroop werd met 10 cM^3. alcoholisch zwavelzuur en een alcoholische oplossing van α-naphtol in het waterbad verwarmd. Na drie minuten trad geen kleuring op, na ongeveer twintig minuten was een vuil violette kleur ontstaan.

4°. Reactie van BERG. De stroop werd met 10 cM^3. broomwater verwarmd in het waterbad, de overmaat broom snel weggekookt en bij de kleurlooze oplossing ferrichloride gevoegd. Er trad een geelkleuring op.

Overzicht van de hexose-reacties.

1°.	Reactie SELIWANOFF— WEEHUIZEN		negatief voor ketosen.
2°.	„	IHL—PECHMANN . . .	positief.
3°.	„	PINOFF	negatief voor ketosen.
4°.	„	BERG	positief.

Uit deze reacties kon besloten worden, dat zeer waarschijnlijk aldosen wel, en ketosen niet aanwezig waren.

Gistingsproeven.

1°. Een weinig stroop werd in een gistingsbuisje gebracht met bakkersgist. Na eenigen tijd verblijf in een broedstoof trad een uiterst zwakke gisting op.

2°. Een weinig stroop werd in een gistingsbuisje gebracht met lactosegist. Na korten tijd staan in een broedstoof trad een zeer duidelijke gisting op.

(Bij deze proeven werden steeds controle buisjes gezet om na te gaan of de gist werkzaam was en of ook zonder toevoeging van stroop gisting optrad).

Uit de verkregen resultaten kon besloten worden op de aanwezigheid van galactose.

De met lactosegist vergiste vloeistof gaf, na filtratie, met p-broomphenylhydrazine en 50 %-ig azijnzuur bij korten tijd staan, zonder verwarming een in absoluten alcohol onoplosbare verbinding, die na omkristallisatie uit 30 %-igen alcohol een smeltpunt van 168° C. had, hetgeen overeenkwam met het smeltpunt van het p-broomphenylhydrazon van arabinose.

De stroop werd opgelost in weinig water, p-broomphenylhydrazine en 50 %-ig azijnzuur toegevoegd. Wederom ontstond na korten tijd zonder verwarming een gekristalliseerde verbinding, die na affiltreeren en omkristalliseeren, zooals hier boven beschreven, een smeltpunt van 168° gaf, overeenkomende met dat van p-broomphenylhydrazon van arabinose.

Het filtraat werd met formaldehyde behandeld volgens de methode van Ruff—Olledorff [1]). De verkregen oplossing werd gemengd met zoutzure phenylhydrazine en natriumacetaat en verwarmd in een waterbad. Er ontstond een osazon met smeltpunt van 184° C., overeenkomende met dat van het phenylosazon van galactose.

Een weinig van de stroop werd opgelost in water en met een oplossing van o-tolylhydrazine in absoluten alcohol gedurende een half uur in een waterbad verhit. Er vormde zich een gekristalliseerde, uit glanzende, wollige naalden bestaande stof. Deze werd verzameld, gewasschen met alcohol en aether en na drogen in een exsiccator het smeltpunt er van bepaald. Dit bedroeg 176° C., hetgeen overeenkwam met het smeltpunt van het o-tolylhydrazon van galactose. Een weinig stroop werd volgens Kent—Tollens met de 12-voudige hoeveelheid sterk salpeterzuur (50 %) tot op een derde van

[1]) Ber. D. Chem. Ges. 32 3234—3237 (1899).

het volume op een waterbad ingedampt en 24 uren terzijde gezet. Er traden kristallen van slijmzuur op, die na drogen een smeltpunt van 214° C. hadden. De identiteit van het slijmzuur kon verder bevestigd worden door er het thallium-, het zilver- en het loodzout van te maken [1]).

Alle boven beschreven reacties wezen op de aanwezigheid van **arabinose** en **galactose.**

Het afgefiltreerde barytneerslag werd verder nog onderzocht op glucuron- en galacturonzuur, die beide afwezig bleken te zijn.

D. **Quantitatieve bepaling van de splitsingsproducten** [2]).

a. Pentosaanbepaling volgens Krüger-Tollens-Kröber-phloroglucinemethode:

Een gram watervrij chydenanthine werd met 12 %-ig zoutzuur (s. g. 1,06) gedestilleerd. Het destillaat werd gemengd met phloroglucine opgelost in zoutzuur (s. g. = 1,06) en een nacht ter zijde gezet. Het gevormde neerslag werd daarna verzameld in een bij 98° C. gedroogde en gewogen Goochskroes. Het gewicht van het furfurolphloroglucide bedroeg bij de eerste bepaling 51 mgr. Het neerslag werd daarna uitgetrokken met alcohol. Na deze alcoholextractie bleven 45 mgr. over, zoodat het furfurolphloroglucide 45 + 2 (oplosbaarheid van het phloroglucide in alcohol) = 47 mgr. en het methylfurfurolphloroglucide dus 51 — 47 = 4 mgr. bedroeg.

Volgens de tabel van Kröber komen 47 mgr. furfurolphloroglucide overeen met 56,7 mgr. arabinose.

4 mgr. methylphloroglucide komen in de tabel van Ellett niet voor, zoodat deze buiten beschouwing bleven.

[1]) Behrens: Anleitung zur Mikrochemischen Analyse, deel 4, blz. 64.

[2]) v. d. Haar: Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der Monosaccharide und Aldehydsäuren. Kapitel IX, blz. 296.

Bij de tweede bepaling werden gevonden 52 mgr. furfurolphloroglucide hetgeen overeenkwam met 63,3 mgr. arabinose. Gemiddeld werd dus gevonden 60,6 mgr. of **6,06 % arabinose.**

b. Aglucon- en suikerbepaling:

50 cM³. 1 %-ige chydenanthine(watervrij)oplossing werden met 50 cM³. 10 %-ig zwavelzuur volledig gehydrolyseerd.

Het afgescheiden aglucon werd afgefiltreerd op een vooraf gedroogd en gewogen filter en gedroogd tot constant gewicht. Het gewicht bedroeg 262,7 % mgr.. De chydenanthine bevat dus 52,54 % aglucon.

Bij de tweede bepaling werd gevonden 52,8 % aglucon, dus gemiddeld **52,67 % aglucon.**

Het filtraat werd gebracht op 100 cM³. en in 10 cM³. hiervan met Fehlings proefvocht het suikergehalte bepaald.

Bij de eerste bepaling werd gevonden 41,9 %, bij de tweede bepaling 41 %, dus gemiddeld **41,45 % totaal suiker** (berekend als galactose).

Brengen wij hierbij de gevonden hoeveelheid arabinose in mindering, dan vinden wij voor de **galactose** gemiddeld **35,39 %.**

Watervrij chydenanthine gaf dus:

aschgehalte	6,8 %	(sulfaatasch).
aglucon	52,67 %	
arabinose	6,06 %	
galactose	35,39 %	
totaal . . .	100,92 %	

Bij de hydrolyse wordt water opgenomen, zoodat indien geen vluchtige bestanddeelen ontstaan zijn, de som van de splitsingsproducten meer dan 100 % moet zijn. Uit de ge-

vonden waarden bleek dus, dat geen vluchtige stoffen ontstaan waren.

Van het afgescheiden aglucon, opgelost in absoluten alcohol, werd nogmaals de draaiing bepaald, om na te gaan of dit overeenstemde met de vroeger gevonden waarde.

Gevonden werd:

$$[\alpha]_D^{16} = \frac{V \times a}{l \times p} = + \mathbf{30{,}45}$$

$V = 20 \qquad a = 0{,}40 \qquad l = 1 \qquad p = 0{,}2627.$

Van het filtraat, gebracht op 100 cM³., overeenkomende met ½ gram chydenanthine of 207,3 mgr. suiker, werd eveneens de draaiing bepaald.

Gevonden werd:

$$[\alpha]_D^{16} = \frac{V \times a}{l \times p} = + \mathbf{48{,}24}$$

$V = 100 \qquad a = 0{,}2 \qquad l = 2 \qquad p = 0{,}2073.$

E. Inwerking van sterk salpeterzuur.

Twee gram chydenanthine werden bij gedeelten gebracht in 10 cM³. sterk salpeterzuur (s. g. = 1,5), hetgeen ongeveer een half uur in beslag nam. De vloeistof kleurde zich langzaam bruingeel. Gasontwikkeling werd niet waargenomen. De oplossing werd een nacht aan zich zelf overgelaten en daarna uitgegoten in de viervoudige hoeveelheid water. Er scheidde zich een geelachtige stof af. Deze werd verzameld, uitgewasschen en gedroogd. De stof reduceerde, na koken met verdund zwavelzuur en daarna neutralisatie met kaliloog, Fehlings proefvocht. Zij bleek evenwel, onderzocht volgens Lassaigne, stikstof vrij; zoodat geen genitreerd lichaam ontstaan was.

De stof werd nog eens op een waterbad met sterk salpeter-

zuur verwarmd, doch ook nu werd geen stikstofhoudend product verkregen.

Het filtraat werd tot op een derde van het volume ingedampt en na afstompen van het zuur met natronloog tot zwak zure reactie met aether uitgeschud. Na verdamping van den aether bleef een geel gekleurde, bitter smakende, zuur reageerende rest achter. De rest loste gedeeltelijk op in water. Deze waterige oplossing kleurde een wollen draad blijvend geel en gaf met cyaankalium de voor **pikrinezuur** typische roodkleuring.

Oxaalzuur en benzoëzuur konden in de rest niet worden aangetoond. De niet in water oplosbare rest was een niet nader te bepalen harsachtige stof.

F. **Inwerking van Kaliumhydroxyde.**

Zes gram kaliumhydroxyde werden met twee cM^3. water en drie gram chydenanthine op een kleine vlam samengesmolten in een nikkelen schaal, totdat een gedeelte in water helder oploste. De smeltmassa werd na bekoeling in water opgelost en kooldioxyde tot verzadiging doorgeleid.

De oplossing werd uitgeschud met aether. De aether werd geelbruin gekleurd. Na verdamping van den aether bleef een bruine stof achter, die een harsachtige reuk bezat. Deze stof werd verdeeld in water en met stoom overgedestilleerd. Het destillaat, dat eveneens harsachtig riekte, werd met aether uitgeschud. Na verdamping van den aether bleef een geringe rest achter met niet nader te definieeren reuk. Opgelost in alcohol ontstond met ferrichloride geen kleuring; ook reageerde MILLONS reagens niet.

Na bekoeling van de destillatierest bleef een harde, harsachtige massa achter, die oplosbaar was in alcohol. Werd deze alcoholische oplossing in water uitgegoten dan ontstond een melkachtige troebeling.

De met aether uitgeschudde vloeistof werd aangezuurd

met verdund zwavelzuur en met stoom overgedestilleerd. Het destillaat reageerde zuur en werd uitgeschud met aether. Na verdamping van den aether bleef geen rest achter.

Het uitgeschudde destillaat werd met calciumcarbonaat geneutraliseerd en ingedampt. De vaste massa verhit met As_2O_3 gaf geen kakodylreuk.

De vaste massa werd uitgetrokken met alcohol, de alcohol verdampt en de achterblijvende rest onderzocht op propion-, boter- en valeriaanzuur. Propion- en boterzuur konden niet aangetoond worden. **Valeriaanzuur** kon microchemisch als koperzout aangetoond worden [1]).

Het in alcohol onoplosbare deel werd onderzocht op azijn- en mierenzuur; deze konden niet aangetoond worden.

De destillatierest werd met aether uitgetrokken; er bleef na verdamping van den aether een donkerbruin gekleurde rest achter. Deze werd uitgetrokken met water en daarna ammonia en calciumchloride toegevoegd. Er ontstond een wit neerslag, dat onoplosbaar was in azijnzuur. Deze reactie wees op **oxaalzuur.**

Bij de inwerking van salpeterzuur en de smelting met kaliumhydroxyde werden geen stoffen gevonden, die voor opheldering van de constitutie dienstbaar konden zijn.

[1]) Behrens: Anleitung zur Mikrochemischen Analyse, 4e deel, blz. 30.

Pharmacologisch onderzoek.

HOOFDSTUK VII.

Literatuuroverzicht.

De saponinen zijn in de laatste jaren door KOBERT en zijne leerlingen [PACHORUKOW, ATLASS, TUFANOW, KRUSKAL, WITOLD v. SCHULZ] [1]) chemisch en pharmacologisch nader onderzocht. Door talrijke en nauwkeurige onderzoekingen hebben zij aangetoond, dat de saponinen van verschillende herkomst ongelijk op het dierlijk organisme werken en het daardoor onmogelijk is om ze in pharmacologisch opzicht als identisch te beschouwen, ook al zou dit chemisch wel mogelijk zijn.

De saponinen zijn protoplasma-giften voor weefsels en organen. Reeds in 1874 sprak SCHMIEDEBERG het vermoeden uit, dat de saponinen op de eiwitstoffen inwerken moesten. Hij zeide: „Das Saponin scheint die Eiweisskörper des lebende Organismus ähnlich wie ein stärker einwirkendes chemisches Agens zu veränderen, obwohl es sich sonst chemisch indifferent verhält" [2]).

SCHWANERT en PRZYBYSZEWSKI [3]) onderzochten de verandering van de eiwitstoffen door inwerking van saponine, doch zonder resultaat.

KOBERT sprak, na de ervaring bij het onderzoek van

[1]) KOBERT: Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat, deel 1, 6 en 14.

[2]) Archiv. f. experiment. Path. u. Pharmak., Bd. I, blz. 384.

[3]) Archiv. f. experiment. Path. u. Pharmak., Bd. V, blz. 137.

quillajazuur opgedaan, de volgende meening uit: „Die Quillajasäure ist ein Protoplasmagift, welches die verscheidensten Gewebe des Körpers bei directem Contact selbst in nur ½ %-iger Lösung in ihrer Vitalität schädigt. Es lag daher nahe zu versuchen, ob Eiweiss durch die Quillajasäure in seiner Zusammensetzung verändert, coaguliert oder sonstwie modificirt wird. Es gelang mir jedoch weder beim Serumeiweiss noch beim Hühnereiweiss, irgend welche Veränderung nachzuweisen. Die Einwirkung scheint eben lediglich darin zu beruhen, dass lebendes Protoplasma in todtes umgewandelt wirdt'' [1]).

Pachorukow vond, dat in die gevallen waarin de hoeveelheid eiwit in verhouding tot het quillajazuur klein was, de aangewende hoeveelheid quillajazuur voldoende was om niet alleen de roode bloedlichaampjes op te lossen, maar ook het haemoglobine en eiwit neer te slaan. Was de hoeveelheid eiwit grooter, dan was de hoeveelheid quillajazuur in staat alleen de roode bloedlichaampjes op te lossen [2]).

Tufanow vond dat door cyclamine al het vet van melk aan de oppervlakte afgezet wordt [3]). Kunkel kon dit bevestigen [4]).

Greshoff zegt, dat de eiwitoplossingen door de saponinezuren worden neergeslagen [5]).

De saponinen werken haemolyseerend, zij verzwakken en verlammen het hart, dat tenslotte, waarschijnlijk door spierverlamming in diastole (volgens andere in systole of half systole) stil staat. Ook hersenen en ruggemerg worden ver-

[1]) Archiv. f. experiment. Path. u. Pharmak., Bd. 23, blz. 259.

[2]) Pachorukow: Ueber Sapotoxin. Arb. d. Pharm. Inst. Dorpat N°. 1, blz. 11.

[3]) Tufanow: Ueber Cyclamin. Arb. d. Pharm. Inst. Dorpat N°. 1, blz. 105.

[4]) Kunkel: Handbuch der Toxikologie, blz. 890 (1901).

[5]) Greshoff: Schetsen van nuttige Indische planten. Koloniaal Museum. Extra Bulletin 1896, 3e aflevering N°. 27, blz. 114.

lamd. Lokaal werken zij direct op de weefselelementen. De spieren contraheeren zich en worden wasachtig hard. De meeste saponinen gaan bij onderhuidsche inspuiting niet in den bloedsomloop over en veroorzaken dus geen algemeene werking, wel heftige pijn, oedematische zwelling van het bindweefsel en bij groote dosis ook lokale nekrose.

Bij onderhuidsche inspuiting in het linker dijbeen van een kikvorsch worden de spieren op de plaats van inspuiting sterk aangetast. Een algemeene vergiftiging treedt bij niet-letale dosis niet op, het dier springt noch uren rond, het ingespoten been als dood achter zich aansleepende. Wordt het hart bloot gelegd, dan ziet men dat dit niet tot stilstand komt, een bewijs dat de saponine niet voldoende geresorbeerd wordt.

Direct in het bloed gebracht zijn bijna alle saponinen zeer giftig; zij vernietigen, zelfs in groote verdunning, de roode bloedlichaampjes. Bij intraveneuze inspuiting veroorzaken enkele reeds bij niet-letale doses wel, andere zelfs bij letale dosis geen haemoglobinurie. Bij niet-letale dosis worden zij verankerd aan de cellen van het centrale zenuwstelsel, waardoor dit verlamd wordt. Geisoleerde spieren, zenuwen, hersencellen, epiteelcellen worden gedood indien zij in een saponine-oplossing gelegd worden. Waarschijnlijk is de grond van de werking in al deze gevallen een en dezelfde, namelijk het verbinden van de saponine met de cholesterine en wellicht ook met de lecithine van de cellen [1]).

Vele saponinen werken in groote verdunning sneller op de spieren dan op de zenuwen (Atlass, Kruskal, Witold v. Schulz).

De werking van de saponinen op de roode bloedlichaampjes is veel intensiever dan op het bloed als zoodanig, omdat de cholesterine van het bloedserum de werking van de saponine

---

[1]) Kobert: Die Saponine. Biochem. Handlexikon 7, blz. 144.

opheft. Zoo vond KRUSKAL [1]) dat agrostemma-sapotoxine in een verdunning van 1 : 15000 op normaal bloed en in een verdunning van 1 : 38000 op bloedlichaampjes haemolyseerend werkt.

RAMSON [2]) was de ontdekker van de ontgiftigende werking van cholesterine. Groote doses saponine veroorzaken krampen, sommige bloeddrukvermindering [cyclamine, sapotoxine uit Quillajabast] [3]) en daarop, in verloop van weinige minuten ademhalingsverlamming. Kleine doses, die het centrale zenuwstelsel niet zoo spoedig verlammen, veroorzaken een darmontsteking die klinisch en anatomisch aan dysenterie gelijk is, zoodat bloederige ontlasting, opzwelling, bloeduittreding en nekrose van den darmwand er het gevolg van zijn [4]).

Toch worden vele saponinehoudende geneesmiddelen (Radix Sarsaparillae, Radix Senegae e. a.) in groote doses gebruikt zonder nadeelig gevolg, omdat door de onbeschadigde slijmhuid de saponinen niet geresorbeerd worden of door de alkaliën en fermenten van den darm in onwerkzame verbindingen omgezet worden. Enkele saponinen zijn evenwel slechts slijmhuid prikkelend. Zij veroorzaken tranen, pijn, ontsteking van de oogen, sterke sekretie van den neus, niezen, scherpe smaak in de keel, hoesten en in kleine doses bezitten zij een zelfde werking als Ipecacuanhawortel. (Radix Senegae, Cortex Quillajae). Zij veroorzaken salivatie, vermeerdering van de bronchiaal sekretie en vaak misselijkheid, waarom zij als expectorans aangewend worden. In groote dosis veroorzaken zij braken en diarrhee.

[1]) KRUSKAL: Ueber Agrostemma Githago L. Arb. d. Pharm. Inst. Dorpat N°. I, blz. 126.

[2]) FÜHNER: Nachweis und Bestimmung der Gifte auf pharmak. Wege. (Handbuch der biol. Arbeitsmethoden Abderhalden Abt. IV, Teil 7, Heft 2, blz. 456.

[3]) PACHORUKOW en TUFANOW.

[4]) POULSSON: Lehrbuch der Pharmakologie, blz. 142.

Bij de werking op spieren werd gevonden dat de dwarsstreping verdwijnt (dus ook bij de werking op het hart), terwijl de fibrillen niet meer den normalen loop hadden. (PACHORUKOW, ATLASS).

PACHORUKOW zegt: „Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass das Sapotoxine die Muskelsubstanz aller quergestreiften Muskeln in ihrer Vitalität schädigt, ja sie abtödtet".

De werking van de saponinen is evenwel niet te vergelijken met die van de pharmacologische digitaline-groep. Deze hebben het haemolyseerend vermogen gemeen, doch wijken overigens zeer sterk van de saponinen af, zoodat ze niet tot één zelfde groep gerekend kunnen worden [1]).

WITOLD v. SCHULZ [2]) zegt naar aanleiding van zijn onderzoek van Radix Sarsaparillae: „Nach dem Versuchen am Muskel und Nerven hätten unsere Sarsaparillglykoside vielleicht auch zur Gruppe des Digitalins gehören können, welche Gruppe, wie die Saponingruppe, Muskel und Nerven abtödtet. Unsere Sarsaparillglykoside können jedoch nicht zu der Digitalingruppe gerechnet werden, denn die für diese Gruppe charakteristische Vergrösserung des Pulsvolumens und die ebenfalls charakteristische Herzperistaltik und der endliche Stillstand in ausgesprochenster Systole fehlten vollständig".

ROLL [3]) doet over saponinen de volgende mededeelingen: „Naast de irritantia en purgantia, die als abortiva werken door het reflectorisch opwekken van weeën, kunnen wij die afdrijfmiddelen plaatsen, die met zekerheid (of met groote waarschijnlijkheid) saponinen bevatten. Waar saponinen de oorzaak van de miskraam zijn, treedt deze op doordat de vrucht primair wordt gedood; daarop volgt noodwendig, vroeg of laat, de uitdrijving of de eigenlijke miskraam. In een dergelijk geval zal derhalve de vrouw

[1]) KOBERT: Die Saponine. Bioch. Handlexion 7, blz. 144.
[2]) Arb. d. Pharm. Instit. Dorpat N°. 14, blz. 55.
[3]) ROLL: Leerboek der gerechtelijke geneeskunde, 3e deel, blz. 32 en 80.

door het ingenomen middel ziek zijn geworden, doch zullen de verschijnselen van miskraam (bloeding, weeën) eerst later zich voordoen. Verband tusschen middel en miskraam mag dan ook slechts worden aangenomen, wanneer 1°. de vrouw door, d. i. zonder andere voor de hand liggende oorzaak en kort na het innemen van het abortivum min of meer ernstig ziek werd en, indien de miskraam eerst later optrad (na weken..... maanden); 2°. de vrucht dood werd geboren en de kenmerken droeg van niet verder te zijn ontwikkeld dan overeenkwam met het tijdstip waarop het middel werd ingenomen en de moeder ziek was. Uit den aard der zaak zal het tweede feit zoo goed als nooit zijn vast te stellen, omdat de vrucht zelden of nooit in beslag wordt genomen. Ergo zal afdrijving door saponinehoudende planten niet vaak in gerechtelijke gevallen kunnen worden aangenomen.

De gezonde mensch verdraagt in verdunden staat, inwendig gebruikt, saponinen een tijd lang, zonder er eenig nadeel van te ondervinden, zelfs zoo zij in groote hoeveelheid worden gebruikt. In niet sterke verdunning veroorzaken zij kriebelen in de keel en salivatie, met hyperaemie van het mondslijmvlies en een voortdurende neiging om z.g. de keel te schrapen. Verder treden vaak emesis en diarrhee op. De saponinen hebben echter niet alleen een plaatselijke, sterk prikkelende werking, waardoor reflectorisch hoesten en vermeerderde slijmafscheiding volgen (hierop berust bijvoorbeeld de werking van Radix Senegae), doch werken bovendien, na resorptie, haemolytisch en deprimeerend op het centrale zenuwstelsel, waardoor de bloeddruk belangrijk daalt. Het effect als abortivum van de saponinehoudende plantendeelen kan derhalve op verschillende oorzaken berusten.

Voor Indië van veel belang zijn de proeven van Heinz, welke aantoonden, dat haemolytische stoffen ook van uit het moederbloed kunnen overgaan op dat van de vrucht; hij zag echter bij de vrucht slechts haemolyse, zoo de

zwangerschap in haar tweede helft was. Dit feit is van belang, omdat in vele inlandsche abortiva en emmenagoga met zekerheid, of met groote waarschijnlijkheid, saponinen voorkomen, welke, naast een lokale prikkeling en bloeddrukdaling, ook haemolyse veroorzaken.

Een sterke stoornis in de voeding van de vrucht komt voor waar, tengevolge van de resorptieve werking van het abortivum, de bloeddruk bij de vrouw ineens sterk daalt''.

Roll noemt eenige saponinehoudende planten op, waarvan deelen gebruikt worden door de Inlanders als abortivum en emmenagogum.

Uit het voorgaande blijkt dus dat door de Inlanders saponinehoudende planten (deelen) voor misdadig doel gebruikt worden en is het derhalve niet uitgesloten dat men bij toxicologisch onderzoek een saponine in het onderzoekingsmateriaal aantreft.

Ik vestig hierop speciaal de aandacht, omdat men herhaaldelijk de meening aantreft, dat plantaardige vergiften niet voor vergiftiging van menschen zouden worden gebruikt in Ned. Indië. Het feit, dat dergelijke stoffen zelden of nooit in toxicologisch materiaal worden aangetroffen, schijnt echter deze meening te rechtvaardigen. Wanneer men evenwel in aanmerking neemt hoe moeilijk het is dergelijke stoffen in vele gevallen aan te toonen, omdat het gebruikelijke systeem van toxicologisch onderzoek nog niet voor deze stoffen, geschikt is, dan behoeft het niet te verwonderen, dat ze zoo zelden worden aangetroffen. Ook van Giffen [1]) heeft hierop de aandacht gevestigd.

Visschen zijn zeer gevoelig voor saponine. Reeds in zeer

[1]) Van Giffen: Eenige gegevens ter opsporing van giftige Indische plantendeelen. Diss. Utrecht 1917, blz. 5.

oude tijden werden saponinehoudende planten voor de vischvangst gebruikt door de natuurvolken van alle werelddeelen. In Ned. Indië gebruiken de Inlanders eveneens saponinehoudende planten voor het vangen van visch. De saponinen bederven de kwaliteit van het vleesch niet, zoodat de visschen niet voor het gebruik ongenietbaar worden. Men doet in het vischwater zooveel van het vischvergift dat de visschen bedwelmen, maar niet sterven, zoodat ze met de handen gevangen kunnen worden.

Pharmacologische onderzoekingen van planten van het geslacht Barringtonia, voorkomende in de literatuur.

Greshoff [1]) deed eenige mededeelingen omtrent Barringtonia speciosa Miq. (Barr. serrata). Een afkooksel van den wortelbast was in een verdunning van 1:7000 giftig voor visschen. Een met spiritus bereid extract was in veel hoogere mate giftig (1:100000). Werd bij de extractoplossing loodacetaat gevoegd dan werd een neerslag verkregen dat de giftwerking volledig bezat, terwijl het filtraat niet giftig meer was.

Greshoff bereidde de saponine en verkreeg een wit poeder.

Een oplossing hiervan schuimde nog in een verdunning van 1:10000 zeer sterk en de giftigheidsgrens der oplossing was voor visschen 1:150000.

De zaden van Barr. Vriesei gaven bij onderzoek eveneens saponine, doch de stof bereid uit den bast van Barr. insignis was drie malen giftiger dan de saponine bereid uit de zaden van Barr. Vriesei.

Van den Driessen Mareeuw [2]) bestudeerde de pharma-

[1]) Greshoff: Schetsen van nuttige Indische planten. Koloniaal Museum. Extra Bulletin 1896, 3e aflevering, N°. 27, blz. 112.

[2]) v. d. Driessen Mareeuw: Ueber die Samen von Barr. speciosa (Gaertn). Diss. Bern 1903, blz. 61.

cologische werking van de saponine (barringtonine) uit de zaden van Barr. speciosa Gaert. Voor visschen was de giftigheid 1:16000. De visschen waren na 1½ uur dood. Een oplossing van gedefibrineerd bloed werd door de saponine in een verdunning van 1:35000 gehaemolyseerd. Bij inspuiting in het dijbeen van den achterpoot van een kikvorsch bleek, dat het vrijgelegde hart afwisselend stilstond en normaal klopte. Het hart stond tenslotte in diastole stil. Bij inspuiting van de saponine in de achterpooten van kikvorschen en witte muizen werden de dieren eenigszins bedwelmd en werden de pooten lam. Bij groote doses trad ademnood en tenslotte de dood in. Bij de sectie stond het hart stil in diastole.

Boorsma [1]) onderzocht de zaden van Chydenanthus excelsus eveneens pharmacologisch. De haemolytische werking was zeer sterk. Een oplossing van de saponine 1:20000, die 1% gedefibrineerd bloed bevatte, was reeds na enkele minuten helder, 1:50000 na zes minuten en zelfs bij een verdunning van 1:100000 was de bloedhoudende vloeistof na enkele uren helder. Een oplossing van 1:200000 was zonder werking.

---

[1]) Boorsma: Bull. du Depart. de l'agriculture aux Indes Neerlandaises N°. XVI (Pharmacologie IV), blz. 13.

HOOFDSTUK VIII.

Werking van Chydenanthine op bloed, serum en melk.

I. Werking op gedefibrineerd bloed (Haemolyse).

A. Werking op een 1 %-ige suspensie van gedefibrineerd runderbloed.

Voor dit onderzoek werden twee vloeistoffen klaargemaakt:

A. Een 2 %-ige suspensie van gedefibrineerd runderbloed in physiologische keukenzoutoplossing;

B. Een 0,1 %-ige chydenanthine-oplossing in physiologische keukenzoutoplossing.

Bij de proef werden telkens 5 cM^3. van de oplossing A. vermengd met wisselende hoeveelheden van de oplossing B. en met physiologische keukenzoutoplossing aangevuld tot 10 cM^3., zoodat de bloedsuspensie steeds 1 %-ig bleef.

In de onderstaande tabel is weergegeven het resultaat verkregen in een bepaalden tijd bij verschillende concentraties van de chydenanthine.

TABEL I.

Conc. v. d. chyd. opl.	Tijd.	Haemolyse.
1 : 10000	2 minuten.	Totale.
1 : 20000	5 „	„
1 : 30000	40 „	„
1 : 40000	2 uren.	„
1 : 50000	5 „	„
1 : 60000	24 „	„
1 : 70000	24 „	Gedeeltelijke.
1 : 80000	24 „	Geen.

De grens van het haemolyseerend vermogen lag alzoo tusschen de concentraties 1:60000 en 1:70000.

Vervolgens werd bepaald waar de grens tusschen deze twee concentraties lag. Het resultaat is neergelegd in onderstaande tabel.

TABEL II.

Conc. v. d. chyd. opl.	Tijd.	Haemolyse.
1:60000	24 uren.	Totale.
1:61000	24 „	„
1:62000	24 „	„
1:63000	24 „	Gedeeltelijke.
1:64000	24 „	„

In een verdunning van **1:62000** werkte de chydenanthine dus **haemolyseerend**.

B. Werking op een 1 %-ige suspensie van roode bloedlichaampjes.

Dezelfde proeven werden ingesteld met roode bloedlichaampjes van runderbloed. Het gedefibrineerde bloed werd daartoe gecentrifugeerd en de bloedlichaampjes eenige malen met physiologische keukenzoutoplossing gewasschen. Daarna werd van de bloedlichaampjes een 1 %-ige suspensie in physiologische keukenzoutoplossing gemaakt.

Het resultaat is in de volgende tabel vermeld.

TABEL III.

Conc. v. d. chyd. opl.	Tijd.	Haemolyse.
1 : 10000	2 minuten.	Totale.
1 : 20000	3 „	„
1 : 30000	5 „	„
1 : 40000	12 „	„
1 : 50000	30 „	„
1 : 60000	1 uur.	„
1 : 70000	2 uren.	„
1 : 80000	3 „	„
1 : 90000	4 „	„
1 : 100000	5 „	„
1 : 110000	24 „	„
1 : 120000	24 „	„
1 : 130000	24 „	„
1 : 140000	24 „	Gedeeltelijke.
1 : 150000	24 „	„

In een verdunning van **1:130000** werkte de chydenanthine haemolyseerend op de bloedlichaampjes. De haemolytische werking was hier dus veel **sterker** dan op het bloed als zoodanig. Dit zou dan moeten toegeschreven worden aan de ontgiftigende werking van de cholesterine, die in het bloedserum voorkomt.

Teneinde uit te maken of dit hier ook werkelijk het geval was, werd de volgende proef genomen.

In twee buisjes werd in ieder wederom een 1 %-ige suspensie van roode bloedlichaampjes in physiologische keukenzoutoplossing gebracht en hierbij zooveel chyd., dat de concentraties 1 : 130000 en 1 : 140000 waren. Volgens bovenstaande tabel trad bij de eerste verdunning wel, bij de tweede geen haemolyse in 24 uren op.

In twee andere buisjes werd in ieder gebracht een emulsie van 0,3 % cholesterine in physiologische keukenzoutoplossing, zooveel roode bloedlichaampjes, dat het gehalte 1 % werd en vervolgens werd zooveel chyd. toegevoegd, dat wederom de verdunningen 1 : 130000 en 1 : 140000 bedroegen. Deze buisjes werden ook 24 uren terzijde gezet.

Van de twee buisjes, die geen cholestine bevatten, was het eerste totaal, het tweede gedeeltelijk gehaemolyseerd, zooals reeds gevonden was.

De twee buisjes, die cholesterine bevatten, vertoonden **geen** haemolyse.

De bloedcellen hadden zich op den bodem verzameld, terwijl hierboven een witte emulsie stond.

Uit deze proef bleek, dat de cholesterine de haemolyse **verhinderd** had.

II. Werking op niet gedefibrineerd bloed.

In vijf reageerbuizen werd in ieder gebracht 1 cM³. physiologische keukenzoutoplossing en daarin opgelost chyd., zoodat het procentisch gehalte in de eerste buis 2 %, in de tweede 1 %, in de derde 0,1 %, in de vierde 0,01 % was, terwijl in de laatste alleen physiologische keukenzoutoplossing zich bevond. In iedere buis werd vervolgens 5 cM³. versch opgevangen konijnebloed gedaan. Het bloed in de vierde buis stolde **onmiddellijk** tot één vaste massa, zoodat de buis omgekeerd kon worden zonder dat de inhoud er uitliep. De chyd. was hier in een concentratie van **1 : 60000** aanwezig.

Het bloed in de twee eerste buizen en in de laatste buis werd donker rood.

Na langen tijd staan had ook hier stolling plaats, doch niet volledig, een deel bleef vloeibaar. Het serum in de twee eerste buizen was donker rood gekleurd, hetgeen door

de haemolyse bewerkt werd. Het serum van de laatste buis was normaal licht geel gekleurd.

Het bloed in de derde buis stolde gedeeltelijk en bleef evenals dat in de vierde buis licht rood gekleurd.

De chyd. had dus het vermogen om in **kleine** concentratie de stolling te **bespoedigen.**

III. Werking op serum.

De werking van de chyd. werd nagegaan op serum van paarde-, katte- en konijnebloed.

Noch in geringe, noch in sterke concentratie werd verandering van de sera waargenomen.

IV. Werking op melk.

In een reageerbuis voorzien van cM³. verdeeling werd gebracht 1 cM³. water, waarin opgelost waren 20 mgr. chyd., 5 cM³. versche koemelk toegevoegd en omgeschud.

In een tweede buis werd gebracht 1 cM³. water met 5 cM³. melk en omgeschud. Beide reageerbuizen werden 12 uren bij ongeveer 20° C. ter zijde gezet en daarna de hoeveelheid afgescheiden vet afgelezen. Dit bedroeg bij beide buizen 1 cM³., zoodat de chyd. geen merkbare invloed uitgeoefend had.

De proef werd herhaald met minder geconcentreerde chyd.-oplossingen, doch ook deze waren niet in staat vermeerdering van vetafscheiding te veroorzaken.

Chyd. had dus **geen** merkbare invloed op melk.

HOOFDSTUK IX.

Werking van Chydenanthine op overlevende organen van koud- en warmbloedige dieren.

I. Werking op het overlevende hart.

A. Kikvorsch. (Rana Temporaria).

Werking op het geisoleerde kikkerhart.

Van een kikvorsch werden hersenen en ruggemerg vernield, het hart vrijgelegd door sternum en claviculae weg te knippen en het pericardium geopend. Met den vinder werden onder de linker aorta twee, onder de rechter aorta één draad doorgevoerd. De beide aortabogen werden afgebonden en van het lichaam vrij gemaakt. In de linker aortaboog werd een gaatje geknipt en hierdoor een canule van STRAUB, vooraf gevuld met Ringersche (kikker) vloeistof, in de aorta door de hartkleppen tot onder in den ventriculus gebracht. Met den tweeden draad werd de canule stevig vast gebonden. Vervolgens werd de dorsaal gelegen sinus venosus met een draad afgebonden en het hart geheel van het lichaam vrij gemaakt. De canule met het geisoleerde hart werd in een vochtige kamer opgehangen, aan de hartpunt werd een serre-fine bevestigd, die door een draad met een hefboom verbonden was. Door de Ringersche vloeistof werd een langzame luchtstroom geleid. De hartcontracties werden opgeteekend op een kymographion. Nadat het hart eenigen tijd normaal geklopt had, werd de Ringersche vloeistof uit de canule genomen en de

chyd. opgelost in Ringersche vloeistof er ingebracht. In de canule werd steeds 1 cM³. vloeistof gebracht, zoodat de hoeveelheid en de hoogte van de vloeistof dezelfde bleven.

De chyd. was werkzaam in een verdunning van **1:20000**. Het hart bleef stil staan in **half systole.**

Getracht werd door uitwasschen met Ringersche vloeistof het hart weer aan het kloppen te brengen, doch dit ging niet, zoodat de werking **niet reversibel** was.

De werking kon evenmin opgeheven worden door atropine of adrenaline (Parke Davis), Fig. 1 en 2.

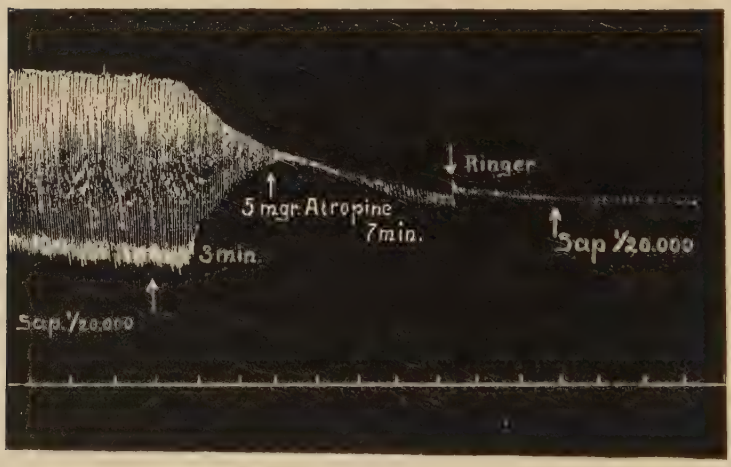


Fig. 1.
Geïsoleerd kikkerhart volgens STRAUB.
1 cM³. chyd.opl. 1: 20000, na 3 minuten 5 mgr. atropine.
Tijd: minuten.

Werd in de canule een zoodanige dosis chyd. gebracht, dat deze geen werking op het hart uitoefende (1: 100000), daarna uitgewasschen met Ringersche vloeistof en vervolgens

een dusdanige atropine-oplossing, die zelf evenmin in staat was een werking op het normale hart uit te oefenen, dan bleek, dat de *chyd. geen verandering bracht in de atropine-werking.*

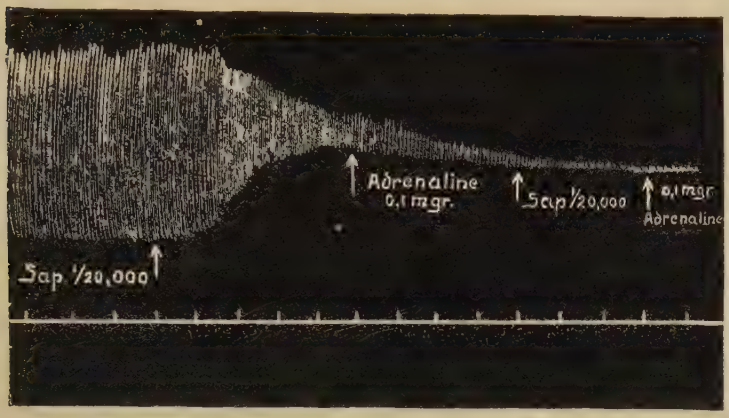


Fig. 2.
Geïsoleerd kikkerhart volgens STRAUB.
1 cM³. chyd.opl. 1: 20000, na 5 minuten 0,1 mgr. adrenaline (Parke Davis).
Tijd: minuten.

Nagegaan werd of de chyd. door het hart vastgelegd werd. Daartoe werd uitgegaan van een bepaalde chyd.-oplossing en deze achtereenvolgens gebracht van het eene hart in het andere, nadat de chyd. haar werking uitgeoefend had.

Het bleek dat de werkzaamheid van de oplossing achteruitging, zoodat de chyd. door het hart **vastgelegd** werd.

In dit opzicht heeft de chydenanthine een zelfde werking als digitaline en methylviolet.

De voor digitaline typische werkingen, zooals vergrooting van het slagvolume, hartperistaltiek en de sterk uitgesproken stilstand in systole, werden hier evenwel niet waargenomen.

Met de werking van methylviolet had de chyd. de stilstand in half systole gemeen.

1e proef.

In de canule gebracht een chyd.opl. 1 : 20000. Hart stond in 5 min. stil.

2e proef.

In de canule gebracht een chyd.opl. 1 : 10000. Hart stond in 1 min. stil.

3e proef.

In de canule gebracht een chyd.opl. 1 : 5000. Hart stond in ½ min. stil (Fig. 3).

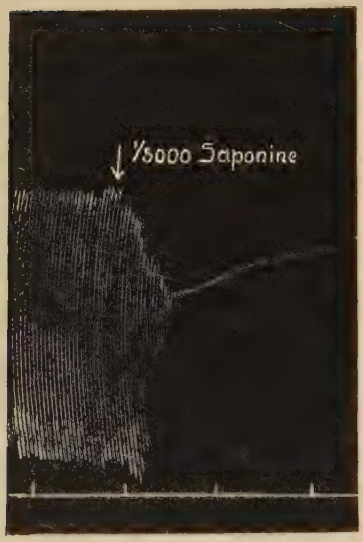


Fig. 3.

Geïsoleerd kikkerhart volgens STRAUB.
1 cM³. chyd.opl. 1 : 5000.
Tijd: minuten.

Fig. 4.

Geïsoleerd kikkerhart volgens STRAUB.
1 cM³. chyd.opl. 1 : 1000.
Tijd: 10 seconden.

4e proef.

In de canule gebracht een chyd.opl. 1:1000. Hart stond in 5 sec. stil (Fig. 4).

5e proef.

In de canule gebracht een chyd.opl. 1:10000. Hart stond in 1 min. stil (Fig. 5 a).

Deze oplossing (A_1) uit het hart genomen en in een tweede hart gebracht. Het hart stond na 1 min. stil (Fig. 5 b).

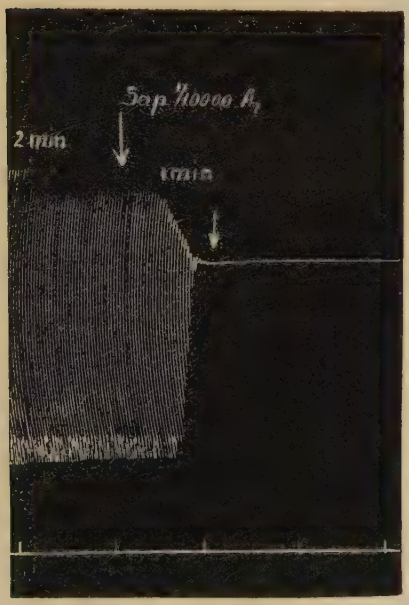


Fig. 5 a.

Geïsoleerd kikkerhart volgens STRAUB. 1 cM³. chyd.opl. 1:10000 (opl. A_1). Tijd: minuten.

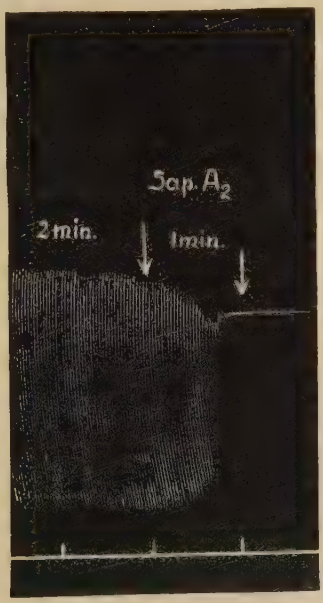


Fig. 5 b.

Geïsoleerd kikkerhart v. STR. Opl. A_2. Tijd: minuten.

Deze oplossing (A_2) gebracht in een derde hart. Het hart stond in 3 min. stil (Fig. 5 c).

Fig. 5 c.
Geïsoleerd kikkerhart volgens STRAUB. Opl. A_3.
Tijd: minuten.

Tenslotte de oplossing (A_3) gebracht in een vierde hart. Het hart stond in 20 minuten stil (Fig. 5 d, e).

Hieruit bleek, dat de werking van de oplossing zwakker werd, dus dat de chyd. door het hart vastgelegd werd.

B. Konijn.

Werking op het geisoleerde konijnehart.

Een konijn werd door een slag in den nek gedood, de thorax geopend, het hart met de aorta ascendus uitgesneden en in een schaaltje met warme Locke-Ringersche oplossing uitgespoeld, vervolgens in een ander schaaltje met warme L.-R.vloeistof gebracht en hierin zoolang voorzichtig gemasseerd tot al het bloed er uit verwijderd was. Aan de achterzijde der ventrikels, in de nabijheid der voorkamers, werd met een fijne naald een draad door den wand van

den rechter ventrikel gestoken en werd de aorta ascendus over de harteanule van het toestel LANGENDORFF [1]) getrokken

Fig. 5 d.
Geïsoleerd kikkerhart v. STR.
Opl. A_4.
Tijd: minuten.

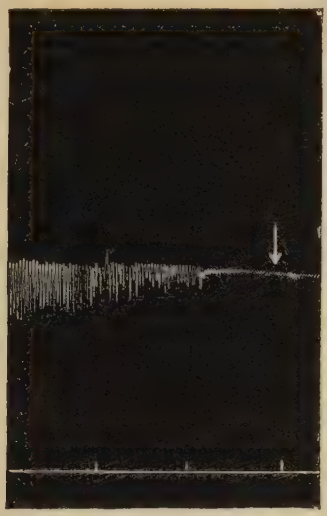


Fig. 5 e.
Als fig. 5 d.
15 minuten later.
Tijd: minuten.

en stevig vastgebonden. Met den draad werd de achterwand van den ventrikel aan een glazen staaf, die aan een statief bevestigd was, vastgebonden, zoodat het hart stevig opgehangen was. De punt van het linker hartoor en de wand van den linker ventrikel werden met draden, die over katrolletjes liepen, verbonden aan de twee lichte hefboomen volgens KEITH LUCAS. Hierdoor was het mogelijk de contracties van atrium en ventrikel gelijktijdig op het kymographion te registreeren.

De grootte der coronaircirculatie werd bepaald door de uit het hart stroomende vloeistof op te vangen in een

[1]) MAGNUS: Practische oefeningen in de Pharmacologie, blz. 67.

„Stromuhr" van Cordon. Telkens na vulling met 10 cM³. vloeistof kipte het Stromuhr om, waardoor een electrisch contact sloot en door een electromagneet een merk op het kymographion geregistreerd werd.

Het hart werd eerst doorstroomd met Locke-Ringersche vloeistof; de normale contracties van atrium en ventrikel en de normale doorstrooming werden opgeteekend. Vervolgens werd een bekende oplossing van de chyd. in Locke-Ringersche vloeistof door het hart gevoerd.

De chyd. was werkzaam in een verdunning van **1:400000**. Het hart stond in **diastole** stil, terwijl de doorstrooming door de coronairvaten voortdurend **minder** werd en tenslotte **geheel stil stond.**

Het was niet mogelijk de chyd. uit te wasschen en het hart weer aan het kloppen te brengen. De werking was derhalve **niet reversibel.**

1e proef.

Doorstrooming met een chyd.opl. 1 : 1000000. Geen werking.

2e proef.

Doorstrooming met een chyd.opl. 1 : 500000. Geen werking.

3e proef.

Doorstrooming met een chyd.opl. 1 : 400000. Het hart stond in 40 minuten stil. Het Stromuhr was 26 keeren omgekipt, dus waren 26 × 10 cM³. = 260 cM³. oplossing doorgestroomd, hetgeen overeenkwam met 0,65 mgr. chyd.

4e proef.

Doorstrooming met een chyd.opl. 1 : 200000. Het hart stond in 18½ minuut stil. Het Stromuhr was 14 keeren omgekipt, dus waren 140 cM³. oplossing doorgestroomd, hetgeen overeenkwam met 0,7 mgr. chyd.

5e proef.

Doorstrooming met een chyd.opl. 1:100000. Het hart stond in 16 minuten stil. Het Stromuhr was 6 keeren omgekipt, dus waren 60 cM³. oplossing doorgestroomd, hetgeen overeenkwam met 0,6 mgr. chyd. (Fig. 6 a, b, c).

6e proef.

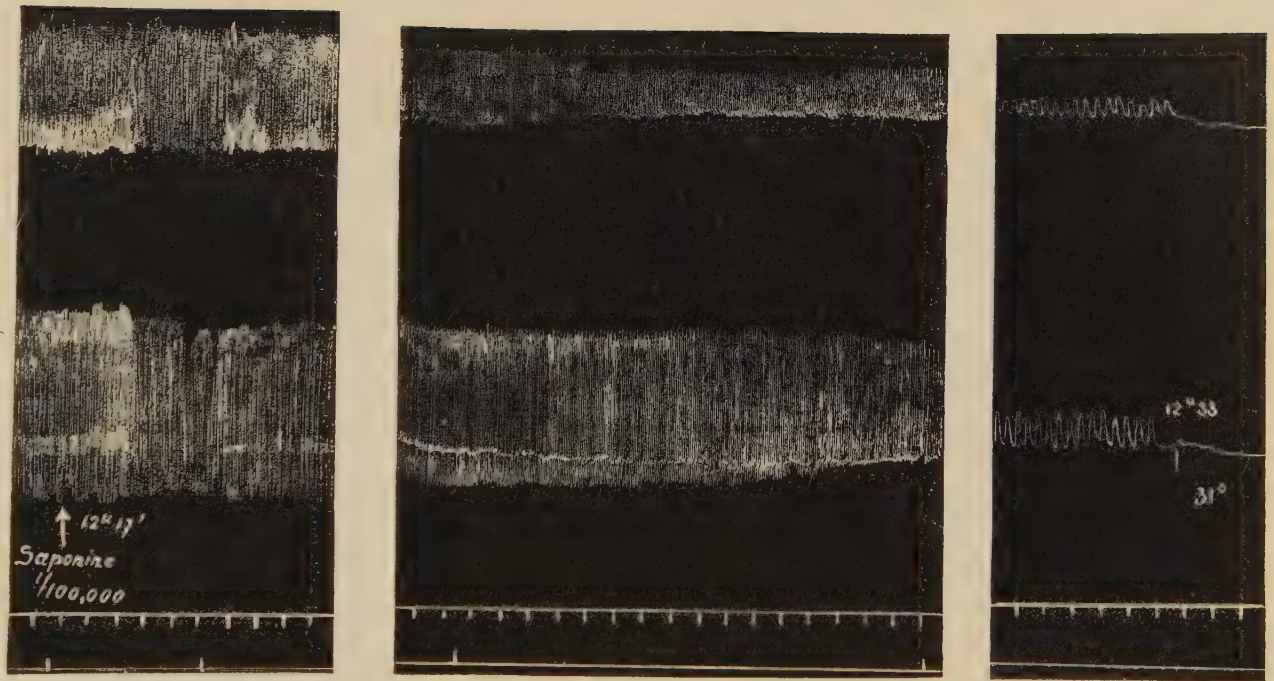
Doorstrooming met een chyd.opl. 1:10000. Het hart stond in 8 minuten stil. Het Stromuhr was 3 malen omgekipt, dus waren 30 cM³. oplossing doorgestroomd, hetgeen overeenkwam met 3 mgr. chyd.

Bij al deze proeven werd de tijd, die noodig was om het Stromuhr met 10 cM³. vloeistof te vullen, steeds grooter. Uit de proeven 3, 4 en 5 bleek, dat de verdunning invloed had op den tijd waarin het hart tot stilstand kwam. Eveneens bleek, dat de totale hoeveelheid chyd. noodig om het hart te doen stilstaan in alle drie proeven (ongeveer) dezelfde was (0,65; 0,7; 0,6). De verdunning had dus hierop geen invloed, wel de absolute hoeveelheid, die noodig was om het hart te doen stilstaan, hetgeen samenhangt met het vastleggen van den chyd. door het hart.

II. Werking op het vaatstelsel van den kikvorsch.

Doorstrooming van den kikvorsch.

Van een kikvorsch werden de hersenen en ruggemerg vernield, werd het hart vrijgelegd en het pericardium geopend. Onder de linker aorta werden twee, onder de rechter aorta één draad doorgevoerd met den vinder. Beide aorta werden (met een draad) afgebonden, peripheer van de afbinding werd in de linker aorta-boog een gaatje geknipt, hierdoor een canule, gevuld met Ringersche vloeistof, gebracht en met den tweeden draad stevig vastgebonden. Van den buikwand werd een lap gemaakt door twee incisies even-



a. b. c.

Fig. 6.

Geïsoleerd konijnehart volgens LANGENDORFF.

a. Doorstrooming met chyd.opl. 1: 100000. Van boven naar beneden: voorkamer contracties; kamer contracties; tijd in 10 seconden; registratie van het Stromuhr. b. 2 minuten later; c. 8 minuten later.

wijdig aan de mediaanlijn, gaande van de reeds gemaakte wond en loopende tot het bekken. Deze lap met de vena abdominalis werd omgeklapt en tusschen de pooten van den kikker gelegd. De canule werd verbonden met een slang aan een flesch van MARIOTTE, die op verschillende hoogten boven den kikker gezet kon worden. De kikker werd eerst doorstroomd met normale Ringersche vloeistof; de uit de vena abdominalis afloopende druppels per minuut werden geteld. De hoogte van de flesch werd dan zoo geregeld, dat ongeveer 40 druppels per minuut afliepen.

Wanneer aldus een normaal periode verkregen was, werd in de Ringersche vloeistof de chyd. opgelost en wederom door telling van de druppels de doorstrooming bepaald.

De chyd. was in staat de doorstrooming te **verminderen.**

Het resultaat van de proeven is in tabel IV weergegeven.

De werking op het vaatstelsel werd op de volgende wijze nader onderzocht.

Van een kikvorsch werd de kop afgesneden en het ruggenmerg vernield. Vervolgens werd een z.g. LAEWEN-TRENDELENBURG praeparaat gemaakt [1]).

Van den kikker werden ingewanden, hart, longen, lever enz. verwijderd, zoodat alleen het achterlichaam met het vaatstelsel overbleef. In de, tegen de wervelkolom aanliggende, aorta werd een canule gebracht en de aorta centraal daarvan afgebonden.

De canule werd met een slang in verbinding gebracht met een flesch van MARIOTTE. Het achterlichaam werd met normale Ringersche vloeistof doorstroomd en het aantal uit de buikvena loopende druppels per minuut geteld. Vervolgens werd, als een normaal periode verkregen was, de chyd. in de Ringersche vloeistof opgelost.

[1]) FÜHNER: Nachweis und Bestimmung der Gifte auf pharmakologischem Wege (Handbuch der biol. Arbeitsmethoden Abderhalden Abt. IV, Teil 7, Heft 2), blz. 576.

TABEL IV.

Nummer van de proef.	Tijd.	Conc. van de chyd.	Normaal periode per minuut.	Aantal druppels per minuut.
1	12 uur 45 min.		40	
	12 „ 47 „	1 : 20000		
	12 „ 55 „			34
	12 „ 57 „			30
	1 „			30
2	3 uur 44 min.		42	
	3 „ 49 „	1 : 20000		
	3 „ 51 „			33
	3 „ 54 „			31
	3 „ 56 „			28
	3 „ 58 „			28
3	4 uur 52 min.		45	
	4 „ 55 „	1 : 20000		
	4 „ 58 „			41
	5 „			27
	5 „ 2 „			20
4	11 uur 50 min.		44	
	11 „ 52 „	1 : 20000		
	11 „ 54 „			40
	11 „ 57 „			35
	12 „			35
	12 „ 5 „			32
	12 „ 10 „			32
5	3 uur 20 min.		40	
	3 „ 22 „	1 : 20000		
	3 „ 25 „			35
	3 „ 27 „			33
	3 „ 31 „			27
	3 „ 35 „			26
	3 „ 40 „			23
	3 „ 45 „			23

De chyd. verminderde de doorstrooming en had dus een **vaatvernauwende** werking.

Tevens kon waargenomen worden, dat de spieren van de dijbeenen opzwollen, hard werden en de pooten opgetrokken waren.

Het resultaat van de proeven is in tabel V en Fig. 7 weergegeven.

TABEL V.

Nummer van de proef.	Tijd.	Conc. van de chyd.	Normaal periode per minuut.	Aantal druppels per minuut.
1	2 uur 35 min.		40	
	2 „ 40 „	1 : 100000		
	3 „			35
	3 „ 15 „			32
	3 „ 30 „			29
	3 „ 45 „			29
	4 „			29
	4 „ 15 „			25
	4 „ 30 „			25
	4 „ 45 „			23
	5 „			23
2	11 uur 30 min.		45	
	11 „ 35 „	1 : 50000		
	11 „ 40 „			45
	11 „ 45 „			23
	11 „ 50 „			19
	11 „ 55 „			19
	12 „			19
3	10 uur 15 min.		44	
	10 „ 20 „	1 : 10000		
	10 „ 25 „			44
	10 „ 30 „			14
	10 „ 35 „			10
	10 „ 40 „			10

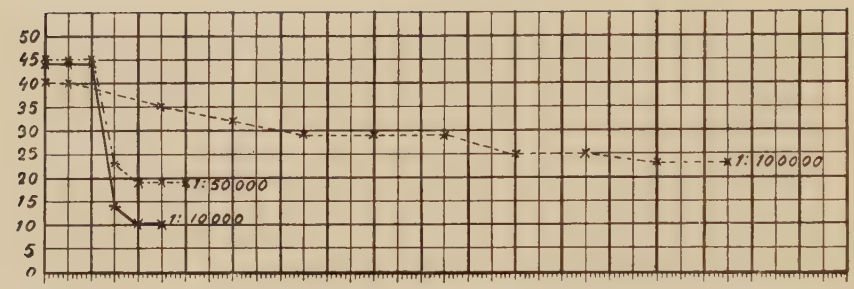


Fig. 7.

Invloed van chyd. op de wijdte van de vaten van den kikvorsch.
Abcis: tijd in minuten.
Ordinaat: aantal druppels.
..... chyd.opl. 1: 100000.
—.—.— chyd.opl. 1: 50000.
———— chyd.opl. 1: 10000.

III. **Werking op den musculus gastrocnemius van den kikvorsch.**

Van een kikvorsch werden hersenen en ruggemerg vernield en uit het dijbeen enkele stukjes spier gesneden en op een objectglaasje in Ringersche vloeistof uiteengeplozen. De vezels werden met een dekglaasje bedekt en onder den microscoop bekeken. Langs den rand van het dekglaasje werd nu een druppel van een ½ %-ige chyd.oplossing in Ringersche vloeistof gebracht. De spiervezels verkortten zich, werden geheel troebel en ondoorschijnend, de dwarsstreping verdween, terwijl de fibrillen meer zichtbaar werden.

Van een kikker werden hersenen en ruggemerg vernield en de beide musculi gastrocnemii vrij gepraepareerd. De eene spier werd gelegd in Ringersche vloeistof, de andere in een

½ %-ige chyd.oplossing in Ringersche vloeistof. Deze spier trok zich geheel samen; werd eenigszins hard en bleeker van kleur. De andere bleef normaal.

Een vrij gepraepareerde musculus gastrocnemius werd aan den bovenkant met een serre-fine en een draad verbonden aan een hefboom. De onderkant van de spier werd verbonden aan het einde van een glasstaaf, die haakvormig omgebogen was. De glasstaaf was bevestigd aan het statief waaraan ook de hefboom vastzat. De aldus opgehangen spier werd met de glasstaaf in een vat met 75 cM³. Ringersche vloeistof ondergedompeld. Door de vloeistof parelde lucht. Deze wijze van ophangen maakte het mogelijk de vloeistof uit het vat te verwijderen en door andere te vervangen zonder dat iets aan het verband tusschen spier en hefboom veranderd werd.

Werd aan de Ringersche vloeistof chyd. toegevoegd, dan **contraheerde** de spier zich. Werd de vloeistof verwijderd en vervangen door zuivere Ringersche vloeistof, dan ontspande de spier zich niet, ook niet indien eenige keeren de vloeistof verversch werd. De werking was dus **niet reversibel**.

0,1 mgr. chyd. in 75 cM³. Ringer was werkzaam, dus in een verdunning van **1:75000**.

Toevoeging van strychnine of curare kon de werking niet opheffen. Werd de spier eerst blootgesteld aan de werking van strychnine en daarop chyd. toegevoegd, dan contraheerde de spier zich evenals zonder deze strychnine toevoeging.

Bij nicotine werken strychnine en curare wel antagonitisch op de spiercontractie. Wordt een door nicotine gecontraheerde spier gedurende 5 min. in zuivere Ringersche vloeistof uitgewasschen, dan ontspant de spier zich zeer langzaam; veel sneller geschiedt dit door toevoeging van strychnine, terwijl bij voorafgaande inwerking van strychnine de contractie door nicotine uitblijft.

1e proef.

Aan de 75 cM³. Ringersche vloeistof werd 0,01 mgr. chyd. toegevoegd. Geen werking. Na 7 minuten werd 0,1 mgr. chyd. toegevoegd. Kleine contractie. Na 22 minuten werd 1 mgr. chyd. toegevoegd. Grootere contractie.

2e proef.

Toegevoegd 1 mgr. chyd. en 30 minuten inwerken, contractie; gedurende 15 minuten uitwasschen in Ringersche vloeistof en daarna 7,5 mgr. strychnenitraat (dus 1:10000) toegevoegd en 15 minuten laten inwerken, geen ontspanning (Fig. 8).

Fig. 8.

Geïsoleerde musc. gastr. in 75 cM³. Ringersche vloeistof.
a—b in Ringer; b—c 1 mgr. chyd.; c—d uitwasschen in Ringer;
d—e 7,5 mgr. strychnine nitr.
Tijd: minuten.

3e proef.

Toegevoegd 7,5 mgr. strychninenitraat en 5 minuten laten inwerken; daarop 1 mgr. chyd. toegevoegd en 30 minuten laten inwerken, contractie (Fig. 9).

4e proef.

Toegevoegd 1 mgr. chyd.; na 30 minuten 1 mgr. curare toegevoegd, geen ontspanning; na 15 minuten nogmaals 10 mgr. curare toegevoegd, evenmin ontspanning (Fig. 10).

Fig. 9.

Geïsoleerde musc. gastr. in 75 cM³. Ringersche vloeistof.
a—b in Ringer; b—c 1 mgr. chyd.; c—d 1 mgr. curare.
d—e 10 mgr. curare.
Tijd: minuten.

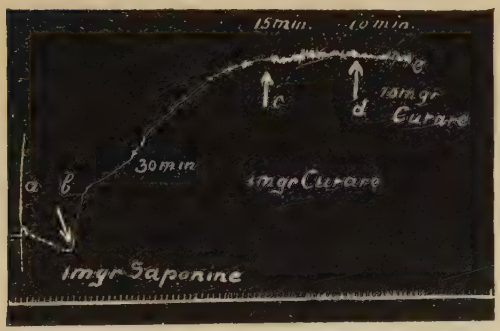


Fig. 10.

Geïsoleerde musc. gastr. in 75 cM³. Ringersche vloeistof.
a—b in Ringer; b—c 7,5 mgr. strychnine nitr.;
c—d 1 mgr. chyd.
Tijd: minuten.

IV. **Werking op den nervus ischiadicus van den kikvorsch.**

Van een kikvorsch werd een spierzenuwpraeparaat (m.gastrocnemius met n.ischiadicus) gemaakt. De zenuw van dit praeparaat werd geleid door een ebonieten bakje. In dit bakje werd de te onderzoeken vloeistof gebracht. Aan weerszijden van de plaats waar de zenuw met de vloeistof in aanraking kwam, werden electroden E en E′ (E′ aan de zijde waar de zenuw aan de spier vastzit) aangelegd, die met een inductorium in verbinding stonden. Door omschakeling kon de zenuw afwisselend door de electrode E of E′ geprikkeld worden. Wanneer bepaald was bij welken stand van het inductorium juist nog de spier zoowel vanuit E als E′ geprikkeld kon worden, werd de chyd.oplossing in het ebonieten bakje gebracht en werd nagegaan bij welke sterkte van de oplossing de spier vanuit de electrode E niet meer te prikkelen was. Vanuit E′ moest de spier prikkelbaar blijven als controle, dat gedurende de proef de prikkelbaarheid van de spier zelf niet verminderd was. Deze methode is oorspronkelijk van Boehm, en gewijzigd door Zorn [1]).

Op deze wijze werd dus onderzocht de werking van de chyd. op de motorische zenuwvezels. De chyd. was werkzaam in een verdunning van **1 : 100.** Zij was opgelost in Ringersche vloeistof. De werking was **niet reversibel.** Het resultaat is weergegeven in tabel VI en Fig. 11.

[1]) Storm van Leeuwen: Physiologische waardebepalingen van geneesmiddelen, blz. 116.

TABEL VI.

Accumulator 2 Volt.

Sterkte chyd opl.	Prikkeling om	Stand van het inductorium bij prikkeling bij E.	Controle E'
1 : 50	4 uur 47 min.	20	20
	4 „ 48 „	15	20
	4 „ 49 „	5	20
	5 „ 2 „	onprikkelbaar bij sterksten stroom.	20 spier nog goed prikkelbaar.
1 : 100	10 uur 15 min.	20	20
	10 „ 30 „	20	20
	10 „ 45 „	20	20
	11 „	15	20
	11 „ 15 „	11,5	20
	11 „ 30 „	7	20
	11 „ 45 „	7	20
	12 „	7	20
	12 „ 15 „	5	20
	12 „ 30 „	onprikkelbaar.	20 goed prikkelbaar.
1 : 200	10 uur 30 min.	20	20
	10 „ 45 „	20	20
	11 „	20	20
	11 „ 15 „	20	20
	11 „ 30 „	20	20
	11 „ 45 „	20	20
	12 „	20	20
	12 „ 15 „	20	20
	12 „ 30 „	20	20
	12 „ 45 „	20	20
	1 „	20	20
	1 „ 15 „	20	20
	1 „ 30 „	20	20
	1 „ 45 „	20	20
	2 „	20	20
	proef afgebroken.		goed prikkelbaar.

Bij vergelijking van deze proef met die met den musculus gastrocnemius blijkt, dat de zenuwvezels **minder gevoelig** zijn dan de spieren.

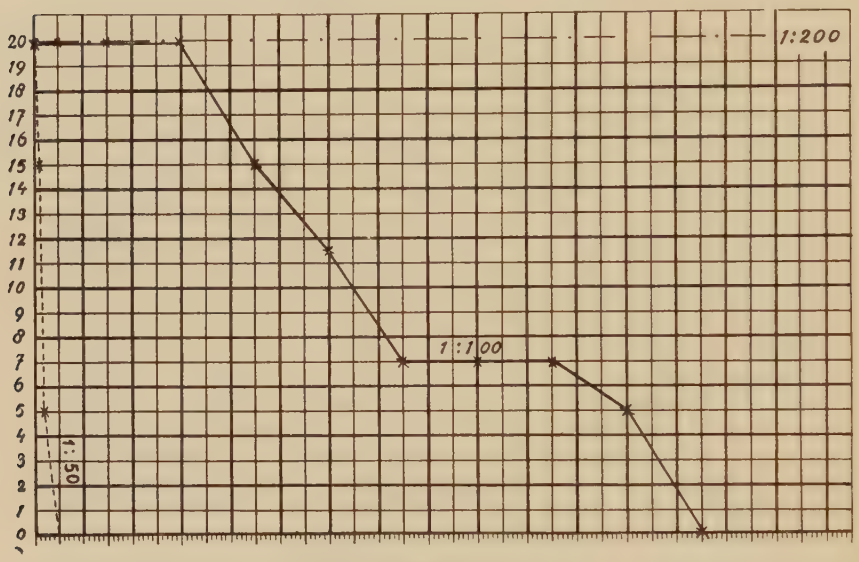


Fig. 11.

Inwerking van chyd. op den nervus ischiadicus van een spierzenuwpraeparaat van den kikvorsch.

Abcis: tijd in minuten.

Ordinaat: afstand inductorium in cM.

—.—.— chyd.opl. 1: 200.

———— chyd.opl. 1: 100.

..... chyd.opl. 1: 50.

V. **Werking op den overlevenden darm.**

A. Kattedarm.

Een kat werd met aether genarcotiseerd, de buik geopend, de dunne darm er uit genomen en gebracht in warme Tyrode-vloeistof. De darm werd met warme Tyrode-vloeistof met behulp van een spuit schoongespoten. Daarna werd de darm langs de aanhechtingsplaats van het mesenterium openge-

knipt en de mucosa verwijderd. Van den darm werden stukjes van ongeveer 3 cM. afgeknipt. Deze stukjes werden aan den eenen kant met een haakje en een draad verbonden aan een hefboom, terwijl de andere kant aan den bodem van een glazen vat werd vastgemaakt, voor welk doel het vat voorzien was van een glazen haak. Het vat had een inhoud van 75 cM³. en werd gevuld met Tyrode-vloeistof. Door een buisje, dat onder in het vat uitmondde, werd een langzame zuurstofstroom door de vloeistof geleid. Het vat was geplaatst in een thermostaat, zoodat de temperatuur op 38° C. gehouden kon worden. De darm kon, met behulp van een aan het einde haakvormig omgebogen glazen staaf, uit het vat genomen worden en in een ander geplaatst worden, zonder dat de verbinding tusschen darm en hefboom verbroken werd. De inrichting van het toestel is reeds op andere plaatsen uitvoeriger besproken [1]).

Proeven werden ingesteld met 0,0001; 0,001; 0,01; 0,1; 1; 5 en 10 mgr. chyd.. Het bleek dat toevoeging van 1, 5 of 10 mgr. een **prikkelende** werking op den darm uitoefende. (Fig. 12).

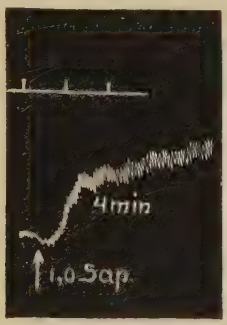


Fig. 12.
Kattedarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof. Invloed van 1 mgr. chyd.
Tijd: minuten.

[1]) Storm van Leeuwen: Physiologische waardebepalingen van geneesmiddelen, blz. 38.

Daarna werd nagegaan hoe atropine of adrenaline op deze prikkeling zou werken. Daartoe werd de darm blootgesteld aan de werking van 5 mgr. chyd. en werd vervolgens atropine of adrenaline toegevoegd (Fig. 13, 14 en 15).

Bij toevoeging van 0,0005; 0,005; 0,05; 0,5 mgr. atropine; 1 cM³. 1:100 millioen of 1 cM³. 1:10 millioen adrenaline werd de werking **niet geremd,** doch de darm ging door met zich te contraheeren.

Slechts in één geval werd na toevoeging van 0,5 mgr. atropine een volledige remming verkregen.

Bij toevoeging van 1 cM³. 1: millioen of 1 cM³. 1: 100000 adrenaline had een geringe remmende werking plaats.

TABEL VII.

Hoeveelheid toegevoegde chyd. aan 75 cM. Tyrode.	Hoeveelheid toegevoegde atropine.	Hoeveelheid toegevoegde adrenaline.	Darm gaat door met zich te contraheeren.	Remmhg.
5 mgr.	0.0005 mgr.		+	—
5 „	0.005 „		+	—
5 „	0.05 „		+	—
5 „	0.5 „		+	—
5 „		1 cM³. 1:100 mill.	+	—
5 „		1 cM³. 1:10 „	+	—
5 „		1 cM³. 1:1 „	—	+
5 „		1 cM³. 1:100000	—	+

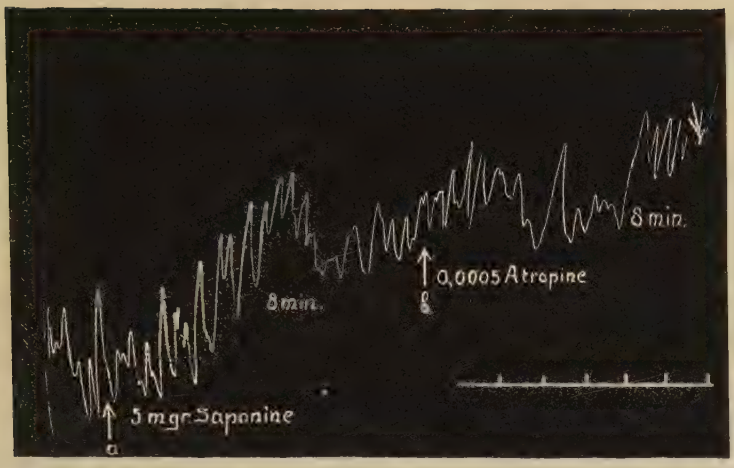


Fig. 13.

Kattedarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
bij a 5 mgr. chyd.; na 8 minuten bij b 0,0005 mgr. atropine.
Tijd: minuten.

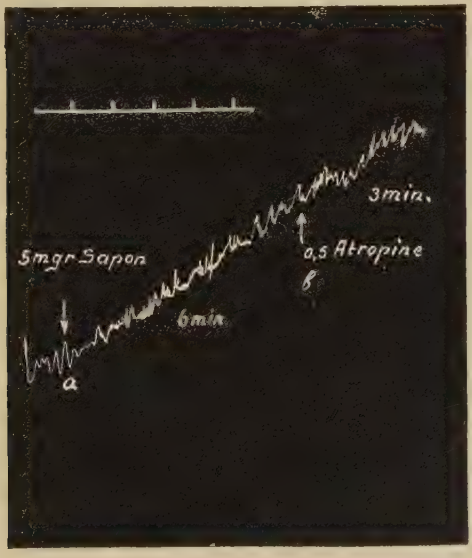


Fig. 14.

Kattedarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
bij a 5 mgr. chyd.; na 6 minuten bij b 0,5 mgr. atropine.
Tijd: minuten.

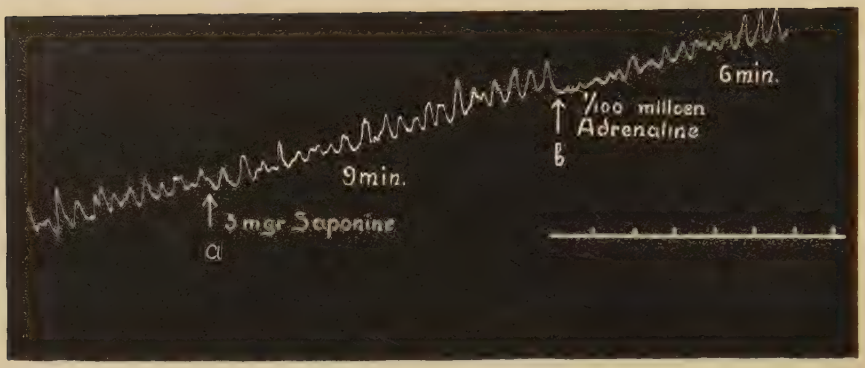


Fig. 15.

Kattedarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
bij a 5 mgr. chyd.; na 9 minuten bij b 1 cM³. 1: 100 millioen adrenaline (Parke Davis).
Tijd: minuten.

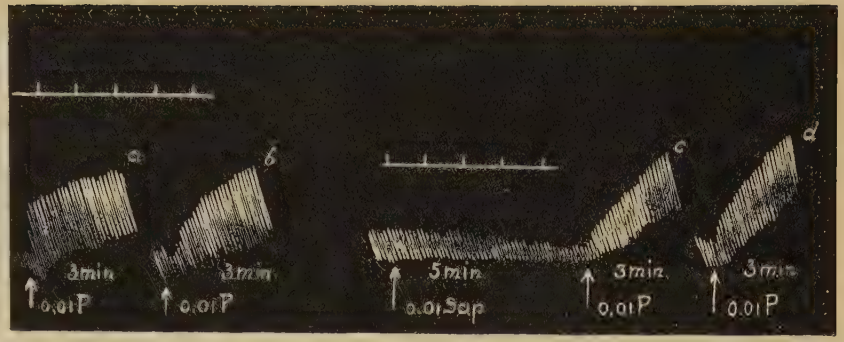
Een stuk darm werd gebracht in 75 cM³. Tyrode-vloeistof en zooveel pilocarpine toegevoegd, dat eenige keeren achtereenvolgens toegevoegde gelijke doses — die steeds na drie minuten werden uitgewasschen — een zelfde werking hadden [1]).

Wanneer de darm zijn constante gevoeligheid voor pilocarpine had, werd chyd. toegevoegd. Na vijf minuten werd dezelfde hoeveelheid pilocarpine toegevoegd, die wederom drie minuten inwerken moest. De chyd. kon de werking van de pilocarpine niet **verhoogen**.

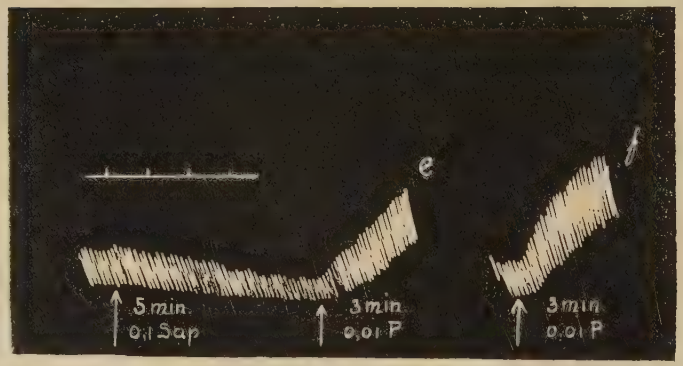
Vervolgens werd uitgewasschen in zuivere Tyrode-vloeistof en nogmaals pilocarpine toegevoegd. De werking van de pilocarpine bleef dezelfde.

Deze proeven werden genomen, omdat in het Laboratorium van het Pharmaco-Therapeutisch Instituut van de Rijks-

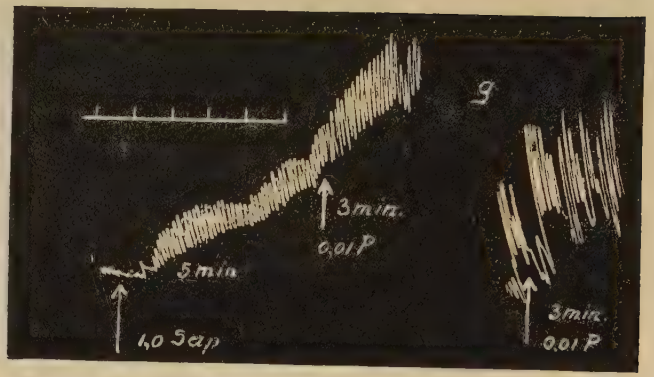
[1]) Storm van Leeuwen en Mej. van den Broeke: Experimenteele beinvloeding van de gevoeligheid van verschillende dieren en overlevende organen voor vergiften (1e mededeeling), blz. 2. Overdruk uit: Verslag van de Gewone vergadering der Wis- en Natuurkundige Afdeeling (Koninklijke Academie van Wetenschappen te Amsterdam), 31 Januari 1920, Deel XXVIII.



a.



b.



c.

Fig. 16.

Kattedarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
Invloed van chyd. op pilocarpine-werking. Tusschen a, b, c, d, e, f en g is de darm uitgewasschen in Tyrode-vloeistof.
Tijd: minuten.

Universiteit te Leiden gebleken was, dat tal van stoffen wel in staat waren de pilocarpine-werking te veranderen (Fig. 16 a, b, c).

B. Konijnedarm.

De werking van atropine en adrenaline op den darm na toevoeging van chyd. werd nader bestudeerd met den konijne-

Fig. 17.

Konijnedarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
bij a 5 mgr. chyd.; na 5 minuten bij b 0,05 mgr. atropine.
Tijd: minuten.

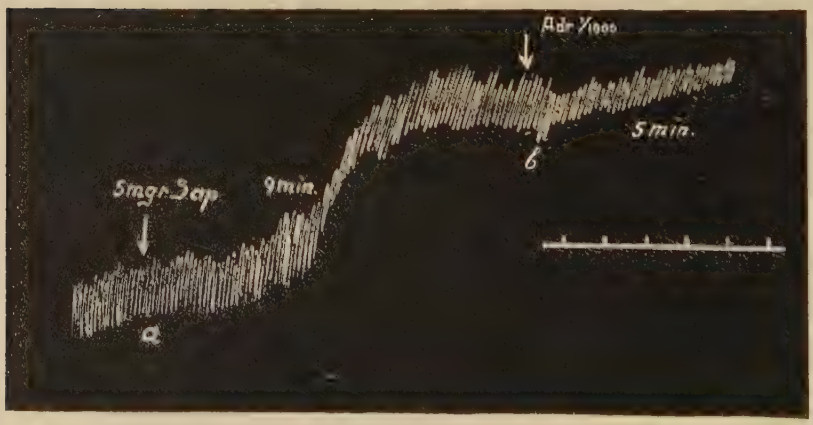


Fig. 18.

Konijnedarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
bij a 5 mgr. chyd.; na 9 min. bij b 1 cM³. 1: 1000 adrenaline P.D.
Tijd: minuten.

darm, die veel gevoeliger is dan de kattedarm. Bij toevoeging van 5 mgr. chyd. was de atropine, noch de adrenaline, in staat de werking te remmen (Fig. 17 en 18). De mogelijkheid bestond evenwel, dat de werking van 5 mgr. chyd. te sterk was en dus de toegevoegde hoeveelheden atropine of adrenaline te gering waren om hun invloed te doen gelden.

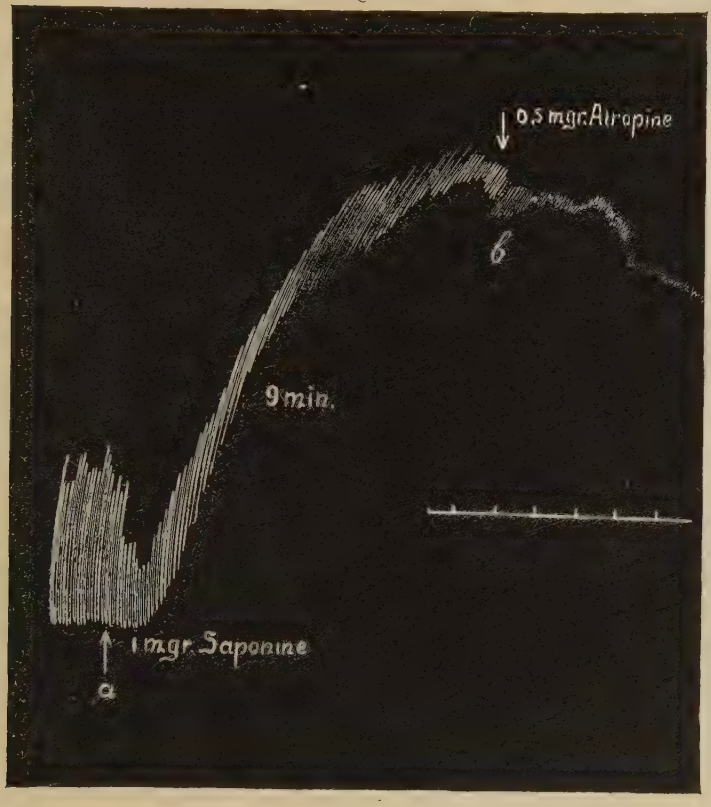


Fig. 19.

Konijnedarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
bij a 1 mgr. chyd.; na 9 minuten bij b 0,5 mgr. atropine.
Tijd: minuten.

Daarom werden proeven ingesteld met minder chyd., terwijl de inwerkingsduur zoo lang genomen werd, dat de darm zich niet meer verder contraheerde; eerst dan werd de atropine of adrenaline toegevoegd. Het bleek nu dat zoowel atropine, als adrenaline **remmend** werkten op de chyd.werking, echter **niet volledig** en trad eerst in bij doses, die **veel grooter** zijn dan die noodig om de werking van pilocarpine, physostigmine enz. te remmen (Fig. 19 en 20).

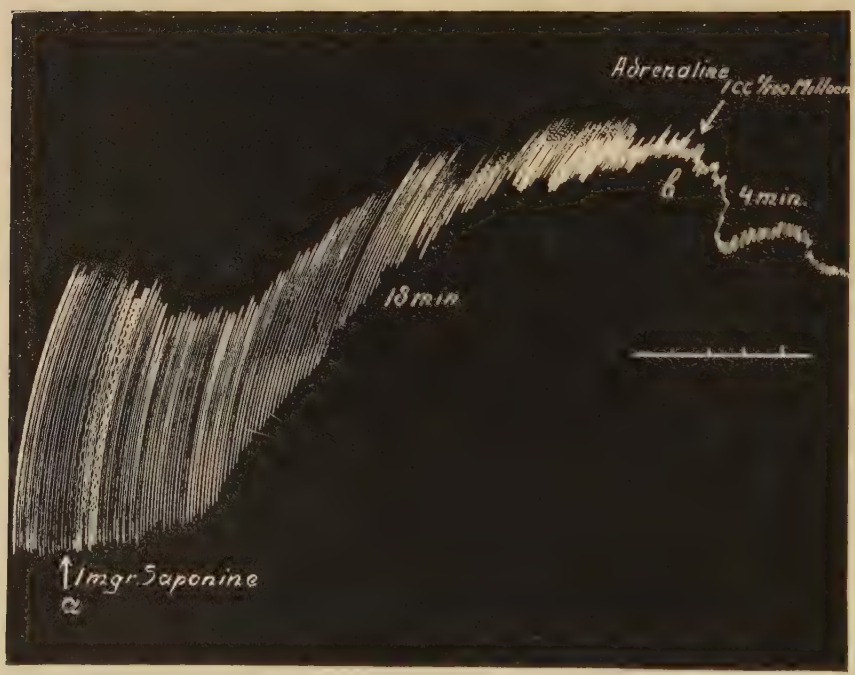


Fig. 20.

Konijndarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
bij a 1 mgr. chyd.; na 18 min. bij b 1 cM³. 1: 100 millioen adreniline P.D.
Tijd: minuten.

In één geval bij toevoeging van 0,5 mgr. chyd. werd door 0,5 mgr. atropine een volledige remming verkregen (Fig. 21).

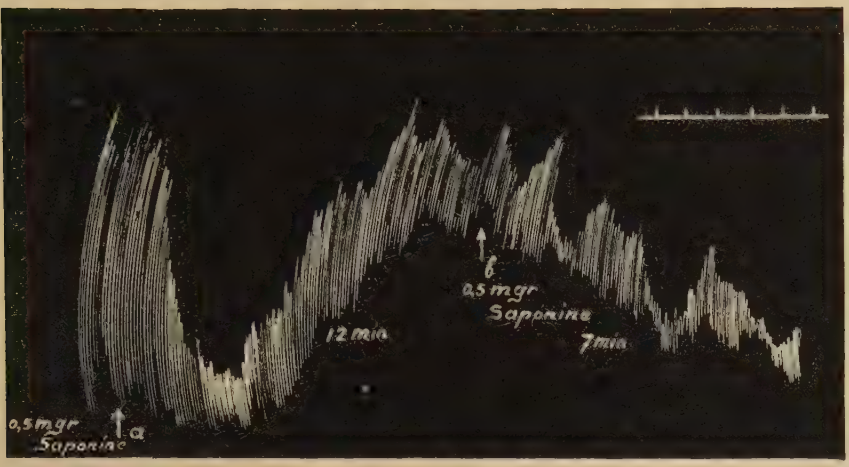


Fig. 21.
Konijndarm in 75 cM³. Tyrode-vloeistof.
bij a 0,5 mgr. chyd.; na 12 minuten bij b 0,5 mgr. atropine.
Tijd: minuten.

TABEL VIII.

Hoeveelheid toegevoegde chyd. aan 75 cM. Tyrode.	Hoeveelheid toegevoegde atropine.	Hoeveelheid toegevoegde adrenaline.	Darm gaat door met zich verder te contraheeren.	Remming.
5 mgr.	0,005 mgr.		+	—
5 „		1 cM³. 1 : 100 mill.	—	— [1]
5 „		1 cM³. 1 : 10 „	—	—
5 „		1 cM³. 1 : 1000	—	—
2,5 „		1 cM³. 1 : 100 mill.	—	—
1 „	0,005 „		—	+
1 „	0,05 „		—	+
1 „	0,5 „		—	+
1 „		1 cM³. 1 : 100 mill.	—	+
1 „		1 cM³. 1 : 1 mill.	—	+
1 „		1 cM³. 1 : 10000.	—	+
1 „		1 cM³. 1 : 1000.	—	+
0,5 „	0,5 „		—	+

[1]) Bij toevoeging van 5 of 2,5 mgr. chyd. ging de darm bij de daaropvolgende toevoeging van adrenaline wel niet verder door met contraheeren, doch er had evenmin remming plaats.

VI. **Werking op den overlevenden uterus van een cavia.**

Een jonge maagdelijke cavia werd door een nekslag gedood en onmiddellijk de buik geopend. De ingewanden werden op zijde gelegd en het, achter de blaas liggende, corpus uteri werd met een pincet gepakt. De beide uterushoorns werden voorzichtig van het ligamentum latum losgeknipt en vervolgens de geheele baarmoeder er uitgenomen. De hoorns werden daarna dicht bij het corpus afgeknipt. De uterushoorns werden bewaard in Tyrode-vloeistof. De uterushoorn, die gebruikt werd, werd van boven en van ondere van een serre fine voorzien en in een glazen vat gebracht, op dezelfde wijze als bij de darmproeven beschreven is. De temperatuur was gedurende de proeven 38° C.

De contracties werden op een kymogaphion opgeteekend. 0,0001; 0,001; 0,01 en 0,1 mgr. chyd. waren onwerkzaam.

Bij toevoeging van 1 en 5 mgr. chyd. aan 75 cM³. Tyrode-vloeistof werden de uterushoorns tot **contractie** gebracht. (Fig. 22).

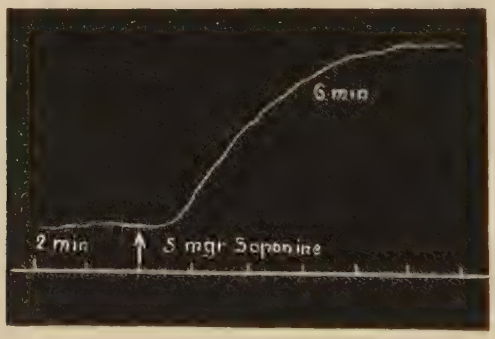


Fig. 22.

Invloed van 5 mgr. chyd. op den overlevenden uterus van een cavia. Tijd: minuten.

HOOFDSTUK X.

Werking van Chydenanthine op levende koud- en warmbloedige dieren.

I. Werking op visschen.

Voor deze proeven werden goudvischjes gebruikt.

Een goudvischje van 3,8 gr. werd gezet in een bepaalde hoeveelheid gedestilleerd water en hieraan stijgende hoeveelheden chyd. toegevoegd. Bij een verdunning van **1:5000** werkte de chyd. **doodelijk.**

Na deze bepaling van de doodelijke dosis werden de verschijnselen nagegaan, die optraden indien een goudvisch direct in een chyd.oplossing van 1:5000 werd gebracht.

Een goudvisch van 4,6 gr. werd gezet in de oplossing.

Na drie minuten werd het vischje zeer onrustig. Vijf minuten later trad rust in, mond en kieuwen bewogen zich zeer langzaam, het dier was schijnbaar bedwelmd. Tien minuten later begon de visch zich om de lange as te draaien en ging op de zijde liggen. De toestand van rust werd nu en dan afgebroken door heftige bewegingen van den mond en schokkende bewegingen van het lichaam (krampen). De kieuwen stonden stil. De dood volgde 1¼ uur na het inbrengen in de oplossing. Onmiddellijk werd de buik geopend en het hart bloot gelegd, waarbij bleek, dat dit nog klopte. De kieuwen hadden hun roode kleur grootendeels verloren.

II. Werking bij locale applicatie.

Indien de chyd. in de neus komt verwekt ze heftig niezen, zooals ik gedurende het onderzoek herhaalde malen

kon waarnemen. Kwam de chyd. in den mond, dan verwekte ze een scherp gevoel in de keel en hoesten.

In het oog van een konijn werd één druppel chyd.oplossing 1:1000 gebracht. Het inbrengen veroorzaakte onmiddellijk pijn, het dier knipte met de oogleden en wreef met de voorpooten over den snuit. Na eenigen tijd kwam tranenvloed, werd de conjunctiva rood en zwol eenigszins op. Na ongeveer één uur werd een dikke witte sekretie gesecerneerd. Den volgenden dag was het oog weer normaal.

Bij een konijn werd om 1 uur en om 5 uur 5 c.M³. 5 %-ige chloorcalcium-oplossing in water onderhuids ingespoten. Den volgenden dag om 9 uur en vervolgens nog één uur later werden nogmaals 5 c.M³. van bovengenoemde oplossing ingespoten.

In het oog van dit konijn werden nu 4 druppels chyd.-oplossing (1:1000) ingedruppeld.

Een tweede konijn, dat niet met chloorcalcium ingespoten was, kreeg eveneens 4 druppels chyd.oplossing (1:1000) in het oog.

Het indruppelen veroorzaakte bij beide pijn.

De conjunctiva van het oog van het *eerste* konijn, zwol slechts zeer weinig op, werd iets rooder dan van het normale oog, tranenvloed en afscheiding van de witte sekretie waren gering. Het dier kon het oog spoedig weer openhouden.

De conjunctiva van het oog van het *tweede* konijn zwol zeer sterk op, zoodat het geheele oog dik was, werd vurig rood, tranenvloed en afscheiding van de witte stof waren zeer rijkelijk. De oogleden bleven dichtgeknepen.

Bij vergelijking van de pupillen van de oogen kon het volgende opgemerkt worden.

De pupil van het oog van het *eerste* konijn was in vergelijk met het normale oog zeer sterk vernauwd.

De pupil van het oog van het *tweede* konijn was in vergelijk met het normale oog zeer weinig vernauwd.

Bij onderlinge vergelijking was de pupil van het *eerste* konijn veel sterker vernauwd dan van het *tweede*.

Den volgenden dag waren de oogen van beide konijnen weer normaal.

III. **Werking bij subcutane injectie.**

1e proef.

Een 50 gr. wegenden kikvorsch werd in den lymphzak van het rechter dijbeen 10 mgr. chyd. opgelost in Ringersche vloeistof ingespoten.

Na vier uren was de ingespoten poot lam, vijf kwart uren later bleef het dier bij omdraaien op den rug liggen, nog drie kwart uren later vertoonde het dier slechts zeer weinig leven meer.

De hersenen en ruggemerg werden vernield. Hierbij kon waargenomen worden, dat bij doorsteking van het ruggemergkanaal de ingespoten poot niet, de niet ingespoten wel hierop reageerde. Bij vrijlegging van het hart bleek dit nog zeer zwak te kloppen.

Deze proef werd herhaald om te zien of het ingespoten dier zich na verloop van tijd weer herstellen zou.

Om 10 uur 's morgens werd een kikker 10 mgr. chyd. ingespoten en gezet in een wijd glazen vat met een weinig water. De kikker herstelde zich niet en was den volgenden dag dood. Bij sectie bleek het hart in half systole stil te staan. De kikker woog 35 gr.

2e proef.

Een kikvorsch, die 40 gr. woog, werd in den lymphzak van het rechter dijbeen 25 mgr. chyd. ingespoten.

Na twee en een half uur was de poot lam, één kwart uur later bleef het dier bij omdraaien op den rug liggen, nog drie en drie kwart uren later trad de dood in. Bij sectie bleek het hart in half systole stil te staan.

3e proef.

Een kikker met een gewicht van 39 gr. werd in den lymphzak van het rechter dijbeen 50 mgr. chyd. ingespoten.

Na één kwart uur was de poot lam (reageerde niet meer op prikkeling met den faradischen stroom), drie en een half uur later bleef het dier bij omdraaien op den rug liggen, nog één uur later trad de dood in. Het hart stond stil. De ingespoten poot reageerde niet meer bij prikkeling met den sterksten faradischen stroom, de andere poot was nog goed prikkelbaar.

De drie gegeven doses waren allen **doodelijk**. Op de plaats waar de pooten ingespoten waren, voelden de spieren hard aan en waren gezwollen.

Een kikvorsch werd door inspuiting van 1 c.c. 20 %-ige oplossing van urethaan in den borstlymphzak genarcotiseerd.

Na ongeveer een half uur werd de kikker op een kikkerplankje bevestigd, de huid van de borst verwijderd en het hart vrijgelegd door sternum en claviculae weg te knippen.

Daarna werd het pericardium geopend en aan de hartpunt een serre-fine bevestigd, die door een dunnen draad met een hefboom verbonden was. De normale hartcontracties werden op een kymographion opgeteekend.

Vervolgens werd in den lymphzak van het linker dijbeen de chyd. opgelost in Ringersche vloeistof gespoten. Hiertoe werd de naald van een injectiespuitje op ongeveer een centimeter afstand van het kniegewricht onder de huid van het onderbeen gestoken en daarna langs het kniegewricht

onder de huid van het dijbeen gebracht. Na inspuiting werd onmiddellijk de naald teruggetrokken en het been gebogen, om zoodoende het uitvloeien van de vloeistof te voorkomen.

Het hart kwam bij inspuiting van 50 mgr. chyd. in 2½ uur niet tot stilstand. Het slagvolume werd iets kleiner. Het dijbeen van den ingespoten poot voelde hard aan, terwijl dat van den niet ingespoten poot normaal bleef. Hieruit kon de gevolgtrekking gemaakt worden, dat de chyd. **lokaal** werkte en de **resorptie zeer onvoldoende** was.

IV. **Werking bij intraveneuze injectie.**

A. Kikvorsch.

Een kikvorsch werd door inspuiting van urethaan in den borstlymphzak genarcotiseerd. Het hart werd vrijgelegd en de hartpunt met serre-fine en draad verbonden aan een hefboom.

Daarna werd een lap van den buikwand gemaakt door twee incisies evenwijdig aan de mediaanlijn, gaande van de reeds gemaakte wond en loopende tot het bekken. In de nu zichtbare vena abdominalis werd een canule van een injectiespuit geschoven en met een dunnen draad de vena om de canule afgebonden. Op het kymographion werden de normale hartcontracties opgeteekend.

Vervolgens werd met een injectiespuitje 1 cM³. Ringersche vloeistof, waarin de chyd. opgelost was, in de vena gespoten. **0,1 mgr.** chyd. was werkzaam. Het slagvolume van het hart werd kleiner, tenslotte stond het hart stil in **systole.**

1e proef.

In de buikvena werden 0,05 mgr. chyd. ingespoten. Geen werking. Na 10 minuten werden nogmaals 0,025 mgr. ingespoten. Zes minuten later werden wederom 0,025 mgr.

ingespoten. Het slagvolume werd na 3 minuten kleiner, terwijl het hart na 5 minuten stilstond.

2e proef.

In de buikvena werden 0,2 mgr. chyd. ingespoten. Het slagvolume werd na 1 min. kleiner, terwijl het hart na 4 minuten stilstond.

3e proef.

In de buikvena werden 0,5 mgr. chyd. ingespoten. Het slagvolume werd na ½ min. kleiner, terwijl het hart in 3 minuten stilstond (Fig. 23).

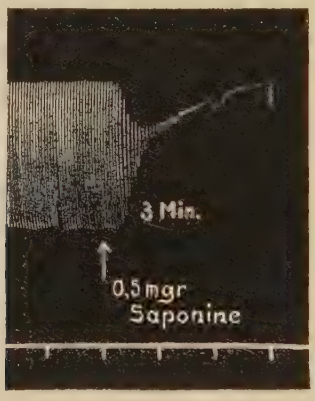


Fig. 23.

Vrijgelegd kikkerhart.
Inspuiting van 0,5 mgr. chyd. in de vena abdominalis.
Tijd: minuten.

4e proef.

In de buikvena werden 1 mgr. chyd. ingespoten. Het slagvolume werd onmiddellijk kleiner, terwijl het hart stilstond in 2 minuten.

5e proef.

In de buikvena werden 10 mgr. chyd. ingespoten. Het slagvolume werd onmiddellijk kleiner, terwijl het hart stilstond in 1½ minuut.

B. Konijn.

Een konijn werd gewogen, licht genarcotiseerd, tracheotomie verricht en een tracheacanule met de kunstmatige ademhaling verbonden. Met behulp van deze kunstmatige ademhaling werd aether ingeblazen, waarvoor een Woulfsche flesch met twee, van spleten voorziene kranen volgens KRONECKER diende [1]). In de vena femoralis werd — als de narcose diep genoeg was — een vene-canule, die op een Record-spuit paste en door een stopje gesloten kon worden, gebracht en met een dunnen draad de vena om de canule afgebonden.

In een arteria carotis werd een bloeddrukcanule ingebonden die, evenals de bloeddrukmanometer, met een 25 %-ige magnesiumsulfaat-oplossing (om stolling te voorkomen) gevuld was. De bloeddrukmanometer was voorzien van een wijzer, die de bloeddrukdaling of -stijging kon opteekenen op het kymographion.

Gedurende de proef werd de kunstmatige ademhaling buiten werking gesteld en werd de tracheacanule met een tambour van MAREY verbonden, zoodat de ademhaling ook op het kymographion geregistreerd werd.

1e proef.

De nervus vagus bleef intact. In de vena femoralis werd 0,1 mgr. chyd. opgelost in water ingespoten. Geen werking. Vervolgens werd 1 mgr. chyd. ingespoten. Een kleine bloeddrukdaling was hiervan het gevolg. Daarna werd nogmaals 1 mgr. chyd. ingespoten. Ook nu wederom een kleine bloeddrukdaling. Dit werd nog eens herhaald met hetzelfde gevolg.

Hierop werden 10 mgr. chyd. ingespoten. Groote bloeddrukdaling en sterke prikkeling

[1]) MAGNUS: Practische oefeningen in de Pharmacologie, blz. 51.

van de ademhaling waren er het gevolg van.

Na eenigen tijd werden wederom 10 mgr. chyd. ingespoten met hetzelfde resultaat. Bij de derde inspuiting van 10 mgr. chyd. traden, naast de **prikkeling van de ademhaling, krampen** op en **defaecatie,** terwijl onder **daling van den bloeddruk** tot nul, de dood intrad.

Het gewicht van het konijn was 2,1 K.G.

De **doodelijke dosis** was dus 33,1 mgr. chyd. of **15,8 mgr. per kilogram lichaamsgewicht.**

2e proef.

Een konijn, dat 2,2 K.G. woog, werd door een onderhuidsche injectie met urethaan (1 gram urethaan per kilogram lichaamsgewicht) genarcotiseerd. Nadat de narcose was ingetreden, werd tracheotomie verricht, de tracheacanule ingebonden en verbonden met een tambour van MAREY. In een arteria carotis werd een bloeddrukcanule gebracht zooals bij de eerste proef beschreven werd. De chyd. opgelost in water werd met een injectiespuitje in de vena femoralis gespoten. Bij deze proef bleef de nervus vagus intact.

Eerst werden 5 mgr. chyd. opgelost in ½ cM³. water ingespoten. Bloeddrukdaling en prikkeling van de ademhaling waren er het gevolg van. Vervolgens werden 10 mgr. opgelost in 1 cM³. water ingespoten en wel zoo langzaam, dat het inspuiten 20 seconden in beslag nam. Bloeddrukdaling en sterke prikkeling van de ademhaling waren er het gevolg van. Hierna werden wederom 10 mgr. chyd. ingespoten, waarbij dezelfde verschijnselen optraden. Tenslotte werden nogmaals 10 mgr. chyd. ingespoten. Er traden, naast de **prikkeling van de ademhaling, krampen**

op en **defaecatie**, terwijl onder **daling van den bloeddruk** tot nul, de dood intrad.

De **doodelijke dosis** was dus 35 mgr. chyd. of **15,9 mgr. per kilogram lichaamsgewicht.**

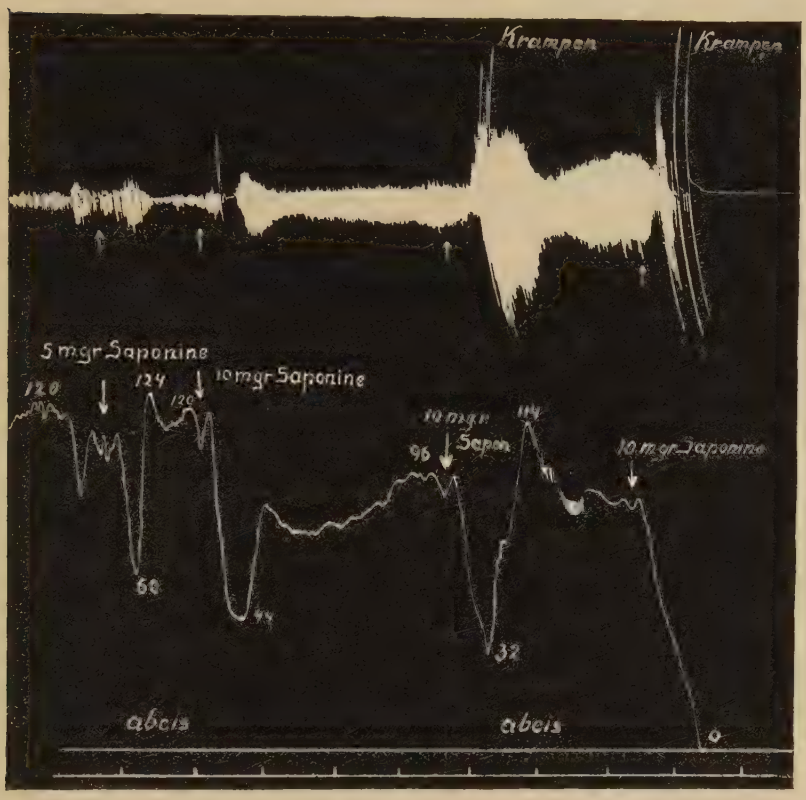


Fig. 24.

Invloed van chyd. op den bloeddruk en de ademhaling van een konijn bij intraveneuze injectie. Van boven naar beneden: ademhaling; bloeddruk (mM. Hg); abeis; en tijd.
Tijd: minuten.

SAMENVATTING.

De zaden van Chydenanthus Excelsus Miers bevatten een vette olie, galluszuur en een gekristalliseerd glucoside.

Aan dit glucoside is de naam Chydenanthine gegeven; het heeft de empirische formule $C_{21}H_{34}O_{10}$.

Het glucoside kan door hydrolyse gesplitst worden in een mengsel van agluconen (sapogeninen), arabinose en galactose.

In het mengsel van de agluconen komt een gekristalliseerd aglucon voor, waaraan de naam Chydenanthegenine gegeven is.

Dit aglucon heeft de empirische formule $C_{12}H_{20}O_3$, bevat twee OH-groepen en een aldehyde-groep.

Door sterke zuren en bij de loodmethode wordt uit de chydenanthine een amorph ontledingsproduct gevormd.

Dit ontledingsproduct heeft de empirische formule $C_9H_{15}O_4$ en bevat drie OH-groepen.

Bij de inwerking van sterk salpeterzuur op chydenanthine ontstaat pikrinezuur.

Bij de inwerking van kaliumhydroxyde op chydenanthine ontstaan valeriaan- en oxaalzuur.

Chydenanthine heeft een sterk haemolyseerend vermogen, zij bevordert in kleine concentratie de stolling van het bloed, is een hartvergift, werkt op de overlevende vaten vaatvernauwend en doet den bloeddruk dalen.

Bij intraveneuze inspuiting van letale doses ziet men eerst den bloeddruk dalen, daarna prikkeling van de ademhaling

(krampen), vervolgens hartstilstand en tenslotte stilstand van de ademhaling.

Op de spieren werkt chyd. destructief, de dwarsstreping verdwijnt, de spieren trekken zich samen, en worden hard.

Op de zenuwen werkt chyd. eerst in groote concentratie verlammend.

Bij locale applicatie verwekt chyd. niezen, scherp gevoel in de keel, hoesten, ontsteking en zwelling van de conjunctiva, tranenvloed, afscheiding van een dikke witte sekretie en pupilvernauwing.

Op den overlevenden darm en uterus oefent chyd. een prikkeling uit.

De prikkeling op den darm is door atropine of adrenaline slechts onvolledig te remmen.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Het chemische systeem der Pharmacognosie is niet het eenig juiste (Van der Haar Diss. Bern, 1913, blz. 119).

II.

De toxicoloog in Nederlandsch-Indië is verplicht, bij elk gerechtelijk onderzoek, zijn onderzoek uit te breiden tot alle bekende vergiften, ook al zou door den bevoegden autoriteit het onderzoek op een bepaald vergift verlangd worden.

III.

De vraag of door de Inlanders in onze Oost-Indische Koloniën plantaardige of dierlijke vergiften wel of niet gebruikt worden voor misdadig doel is voor den toxicoloog van ondergeschikt belang.

IV.

Tot de factoren, die in Ned. Indië van invloed zijn op de negatieve resultaten bij het opsporen van vergiften behoort, behalve de lichtvaardigheid waarmede zeer dikwijls tot de requisitie van een chemisch onderzoek wordt overgegaan en de nog geringe chemische en pharmacologische kennis van de Indische plantaardige en dierlijke vergiften, het feit dat nog te vaak van formaldehyde als conserveermiddel gebruik wordt gemaakt.

V.

Bij het vinden van kleine hoeveelheden arsenicum in lijkdeelen dient rekening gehouden te worden met eventueel toegediende arsenicum-praeparaten (salvarsan) en genuttigde voedingsmiddelen gekleurd met Ang-Khak (Beras Mera Tjina).

VI.

Toevoeging van klapperwater (vocht uit de holte van de vrucht) of santen (emulsie van het kiemwit bereid) aan melk heeft weinig invloed op het vriespunt en het formaldehyde-getal van de melk.

VII.

De door KOLTHOFF gegeven colorimetrische bepaling van het watergehalte in absoluten alcohol (Pharm. Weekblad N°. 8 blz. 227, 1923) heeft geen voordeelen boven de pyknometrische methode.

VIII.

Bij het onderzoek van kleine hoeveelheden chroom in ijzer kan de methode van EBLER (Zeitschrift f. anal. Chemie N°. 47 blz. 665, 1908) aanleiding tot verwarring geven, daar het chroom in het ijzerneerslag gedeeltelijk geabsorbeerd wordt.

IX.

Het verwijderen van phosphorzuur bij het qualitatief-analytisch onderzoek door ijzerchloride en natriumacetaat verdient de voorkeur boven de methode met tin en salpeterzuur.

X.

Oleum Shoreae (Borneo-talk of Tengkawang-vet) is voor tropische klimaten het beste constituens voor suppositoria

XI.

Het chemisch zuiveren van drinkwater volgens Berntrop (Medisch Weekblad voor Noord- en Zuid Nederland N°. 25 1919) is voor het leger te velde en expedities in Ned.-Indië niet aan te bevelen.

XII.

Oorlogsgassen zijn geen ridderlijke strijdmiddelen.